



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

Diseño y desarrollo de una tableta de claritromicina 500 mg recubierta por el método de granulación seca activada por humedad - MADG

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

Luis Jesús PEREYRA CEDRÓN

ASESORES

Armando José RIVERO LAVERDE

Juan Manuel RAMIREZ ACHING

Lima, Perú

2017



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Pereyra L. Diseño y desarrollo de una tableta de claritromicina 500 mg recubierta por el método de granulación seca activada por humedad - MADG [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2017.



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Decanato



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

Diseño y desarrollo de una tableta de Claritromicina 500 mg recubierta por el método de Granulación Seca Activada por Humedad - MADG

Que presenta el Bachiller en Farmacia y Bioquímica:

LUIS JESÚS PEREYRA CEDRÓN

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, y practicada la votación han obtenido la siguiente calificación:

Diecisiete (17) Sobresaliente

en conformidad con el Art. 34.º del Reglamento para la obtención del Grado Académico de Bachiller en Farmacia y Bioquímica y Título Profesional de Químico Farmacéutico(a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Lima, 14 de julio de 2017.

Q.F. Alfredo Alonzo Castillo Calle
Presidente

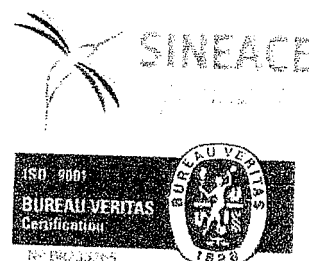
Q.F. José Fidel Jáuregui Maldonado
Miembro

Q.F. Denis Alain García Mayta
Miembro

Q.F. Paul Ivan Gutiérrez Elescano
Miembro

FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO"

uno N° 1002, Jardín Botánico – Lima 1 – Perú
fonos: (511) 328-4737 / (511) 679-7000 anexo 4826 Ap. Postal 4559 – Lima 1
ail: decanofyb@unmsm.edu.pe <http://farmacia.unmsm.edu.pe>



Dedicatoria

A mi abuelo Eleodoro Pereyra, que desde el cielo me guía.

A mi madre linda, Maryta C., quién con todo su corazón siempre me estuvo apoyando para culminar este proyecto.

A mi padre, Luis Pereyra, quién me enseñó que a la vida hay que sonreírle por más que existan momentos difíciles.

A mis hermanos Eduardo, María y Mercedes.

A mis abuelos Lucho, Eusebia y Zoila.

A mis tíos Pedro, Wilfredo, Juan y Luis.

A todo aquel que tiene ese espíritu guerrero y que sigue contra todo pronóstico por alcanzar sus sueños.

Agradecimientos

A Dios por ser el motor de mi vida.

*A mi alma mater Universidad Nacional Mayor de San
Marcos.*

A la facultad de Farmacia y Bioquímica.

*Al departamento de Farmacotecnia y Administración
Farmacéutica.*

*A mi amigo y maestro Miguel Angel Tello Guerrero, por
enseñarme que todo se puede lograr en la vida, que nada es
imposible si llevamos a Dios en el corazón.*

*A los Drs. Armando Rivero Laverde, Juan Ramirez Aching
y Mario Bartesaghi Patiño por su gran apoyo y
asesoramiento en este proyecto.*

Agradecimientos

A los distinguidos miembros del jurado:

Presidente: Dr. Alfredo Castillo Calle

Miembros: Q.F. Denis García Mayta

Q.F. Paul Gutierrez Elescano

Q.F. José Jáuregui Maldonado

*Por sus valiosos aportes, consejos y sugerencias durante el
desarrollo del presente trabajo.*

ÍNDICE

Glosario
Resumen
Summary

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	OBJETIVOS.....	2
	2.1. Objetivo General.....	2
	2.2. Objetivos Específicos	2
III.	MARCO TEÓRICO	3
	3.1. Comprimidos	3
	3.2. Composición de los comprimidos	3
	3.3. Métodos clásicos para la fabricación de comprimidos.....	4
	3.3.1. Granulación Húmeda	4
	3.3.2. Granulación Seca	5
	3.3.3. Mezcla Directa	5
	3.4. Granulación Seca Activada por Humedad (MADG).....	7
	3.5. Pre-formulación	13
	3.5.1. Caracterización Farmacotécnica	13
	3.5.1.1. Forma Cristalina	13
	3.5.1.2. Granulometría.....	13
	3.5.1.3. Densidad Aparente Sin Compactación (DASC)	13
	3.5.1.4. Densidad Aparente Con Compactación (DACC)	14
	3.5.1.5. Compresibilidad.....	14
	3.5.1.6. Índice de Hausner	14
	3.5.1.7. Velocidad de flujo	15
	3.5.1.8. Ángulo de reposo	15
	3.5.2. Estudio de Compatibilidad	16
	3.5.3. Recubrimiento de comprimidos	17
	3.6. Estabilidad.....	19
	3.6.1. Zonas Climáticas	19
	3.6.2. Estudios de estabilidad acelerados	19
	3.6.3. Estudios de estabilidad a largo plazo	20
	3.7. Disolución.....	20
	3.7.1. Fundamento y características de la prueba de disolución	20
	3.7.2. Factores que afectan la disolución	21
	3.7.3. Test de disolución.....	22
	3.7.4. Perfil de disolución.....	25
IV.	PARTE EXPERIMENTAL	27
V.	RESULTADOS.....	42
VI.	DISCUSIÓN.....	64
VII.	CONCLUSIONES	68
VIII.	RECOMENDACIONES.....	69
IX.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	70
X.	ANEXOS	

Glosario

1. **DACC:** Densidad aparente con compactación.
2. **DASC:** Densidad aparente sin compactación.
3. **DIGEMID:** Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas.
4. **FDA** (Food and Drug Administration): Sigla en inglés de la organización responsable de proteger la salud pública mediante la regulación de los medicamentos de uso humano y veterinario, productos biológicos vacunas y otros productos biológicos y dispositivos médicos, el abastecimiento de alimentos, los cosméticos y los productos que emiten radiaciones⁽ⁱ⁾.
5. **Fórmula robusta:** Formulación capaz de reproducir la variabilidad típica observada del principio activo y excipientes, sin comprometer la fabricación, estabilidad, rendimiento o cualquier otro atributo crítico del producto para el cuidado o bienestar del paciente⁽ⁱⁱ⁾.
6. **MADG** (Moisture Activated Dry Granulation): Sigla en inglés de Granulación Seca Activada por Humedad.
7. **MINSA:** Ministerio de Salud.
8. **NF** (National Formulary): Sigla en inglés del compendio Formulario Nacional.
9. **PVC/PVDC** (Polyvinyl Chloride/Polyvinylidene Chloride): Material usado en productos farmacéuticos para el envasado primario, que protege al producto farmacéutico del oxígeno, la humedad, transmisión de vapor de agua, y ataque microbiano.
10. **USP** (United States Pharmacopeia): Sigla en inglés del libro oficial Farmacopea de los Estados Unidos.
11. **UUD:** Uniformidad de Unidades de Dosificación.

ⁱ U.S. Food & Drug Administration. [Online]; 2017 [cited 2017 Marzo 07. Available from: <https://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/default.htm>.

ⁱⁱ Moreton C. In Functionality and Performance of Excipients in a Quality-by-Design World. Indianapolis: Russel Publishing; 2010.

Resumen

Se desarrolló una formulación de Claritromicina 500 mg Tabletas Recubiertas, en la que se evaluaron las propiedades farmacotécnicas de los componentes de la formulación. Los comprimidos fueron elaborados mediante el método de Granulación Seca Activada por Humedad – MADG, evidenciando durante el proceso un buen desempeño (rendimiento y fluidez en máquina) y conformidad de resultados tanto físicos como físico-químicos.

Se realizaron 3 formulaciones de las cuales se seleccionó una. A la fórmula seleccionada se le realizó tres ensayos piloto, con la misma fórmula cualitativa. Se realizaron estudios de estabilidad acelerada y largo plazo en dos empaques primarios (Blíster de aluminio PVC/PVDC incoloro y Blíster de aluminio PVC/PVDC ámbar). Así mismo, se utilizó el concepto de los factores de similitud y diferencia respecto al producto de referencia, en lo que concierne a perfil de disolución.

Finalmente, con los resultados obtenidos, tanto en el perfil de disolución como en los estudios de estabilidad, se determinó que la formulación desarrollada para Claritromicina 500 mg Tabletas Recubiertas cumple con las especificaciones establecidas de la farmacopea USP vigente.

Summary

Clarithromycin 500 mg coated tablets formulation was developed, in which pharmacotechnical properties of the components of the formulation were evaluated. The tablets were manufactured by the Moisture Activated Dry Granulation method - MADG, showing during the process a good performance (yield and flowing on machine) and compliance of both physical and physico-chemical results.

Three formulations were developed of which one was selected. Three pilot tests were performed with the selected formula, with the same quali - quantitative formula. Accelerated and long term stability studies were performed in two primary packages (colorless and amber PVC / PVDC Aluminium blister). Also, the concept of similarity and difference factors was used with respect to reference product in regard to dissolution profile.

Finally, with the results obtained, both in the dissolution profile and stability studies, It determined that Clarithromycin 500 mg coated tablets development formulation complies with the specifications established in the current USP Pharmacopeias.

I. INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica en su gran afán de mantenerse en constante mejora, busca procedimientos para optimizar e incrementar la velocidad de respuesta, reduciendo tiempos y procesos de fabricación sin afectar la calidad del producto final. El área de producción sólidos no escapa a esta idea y cada día busca innovar en sus procesos, es así como se propone la Granulación Seca Activada por Humedad en respuesta a las dificultades experimentadas en la granulación húmeda, la cual adicionalmente tiene la desventaja de emplear mayor tiempo de manufactura debido al mayor número de equipos que utiliza, lo cual a su vez impacta de manera directa en los tiempos y costos de producción.

El principio de fabricación de un comprimido está ampliamente estudiado y es muy conocido en la industria farmacéutica, pero su aplicación plantea bastantes problemas habitualmente. No basta con colocar la cantidad necesaria de polvo o granulado en la matriz de una tableteadora y compactarlo entre dos punzones. Es preciso que ese polvo o granulado reúna una serie de condiciones: por un lado, las partículas han de aglutinarse suficientemente para resistir a golpes y manipulaciones tras la compresión, y, a la vez, deben deslizarse sin generar resistencia por la máquina y no adherirse a los punzones ni a otras partes; por otro lado, los comprimidos tienen que disgregarse dentro del organismo para liberar el principio activo y disolverse en los líquidos biológicos para su absorción. Además, es muy importante que los comprimidos permanezcan estables física y químicamente durante un determinado período de exposición al aire y a la luz, así como a ciertas temperaturas y grados de humedad. Por último, la aceptabilidad de los comprimidos por el consumidor tiene, igualmente, una relevancia nada desdeñable. Esta es, de hecho, una razón fundamental para el recubrimiento del núcleo con sustancias que, por ejemplo, oculten al paladar su sabor amargo como es el caso de la Claritromicina.

Con este trabajo se busca seguir innovando en el diseño y formulación de productos farmacéuticos, haciendo uso de la metodología MADG, evaluando la eficiencia del método, la caracterización de sus ingredientes y estabilidad para el desarrollo de formas farmacéuticas sólidas que cumplan con especificaciones de acuerdo a la USP vigente.

II. OBJETIVOS

2.1. Objetivo General

Diseñar y Desarrollar una Tableta de Claritromicina 500 mg recubierta por el método de Granulación Seca Activada por Humedad (MADG), que cumpla con especificaciones de acuerdo a USP 37.

2.2. Objetivos Específicos

1. Desarrollar una fórmula robusta empleando la Granulación Seca Activada por Humedad.
2. Establecer la metodología y realizar las operaciones correspondientes al diseño y formulación de Claritromicina 500 mg tableta recubierta.
3. Realizar estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo de la nueva fórmula, incluyendo perfil de disolución.

III. MARCO TEÓRICO

3.1. Comprimidos

La mayoría de las drogas se administran frecuentemente por vía oral, en formas farmacéuticas sólidas como los comprimidos. Los comprimidos pueden definirse como formas farmacéuticas sólidas, que contienen drogas, con diluyentes adecuados o sin ellos, y que se preparan por métodos de compresión o de moldeado ⁽¹⁾. Deben ser suficientemente fuertes para resistir la manipulación durante su manufactura, pero también deben desintegrarse y liberar el activo de una manera predecible y reproducible ⁽²⁾.

3.2. Composición de los comprimidos

Además del componente activo o terapéutico, los comprimidos contienen una cantidad de materiales inertes conocidos como excipientes ⁽³⁾. El papel de los excipientes es esencial para asegurar que el proceso de fabricación se realice correctamente y que la calidad de la formulación resultante pueda ser garantizada ⁽⁴⁾, ⁽⁵⁾.

La USP 37, clasifica a los excipientes por su categoría funcional de la siguiente manera:

Tabla 1. Clasificación de excipientes por categoría funcional.

CATEGORÍA FUNCIONAL	DESCRIPCIÓN
Diluyente	Son componentes que se incorporan en los comprimidos para incrementar el volumen o peso de la forma farmacéutica. Los diluyentes a menudo constituyen una proporción importante de la forma farmacéutica, y la cantidad y tipo de diluyente seleccionado por lo regular depende de sus propiedades físicas y químicas ⁽⁶⁾ .
Aglutinante	Se incorporan a las formulaciones para facilitar la aglomeración del polvo en gránulos durante el mezclado con un líquido de granulación, como por ejemplo agua, mezclas hidroalcohólicas u otros disolventes. El aglutinante puede disolverse o dispersarse en el líquido de granulación o mezclarse en estado seco ⁽⁶⁾ .
Desintegrante	Son componentes funcionales que se agregan a las formulaciones para promover la desintegración rápida en unidades más pequeñas y para permitir que el fármaco se disuelva con mayor rapidez.

	Cuando los desintegrantes entran en contacto con agua o fluido intestinal o estomacal, funcionan absorbiendo el líquido y comienzan a hincharse, a disolverse o a formar geles ⁽⁶⁾ .
Lubricante	Por lo general se usan para reducir las fuerzas de fricción entre partículas y entre partículas y superficies de contacto metálicas del equipo de fabricación ⁽⁶⁾ .
Deslizante y/o Agente Antiaglutinante	Se usan para promover la fluidez de polvos y para reducir el aglutinamiento o la formación de grumos que puede presentarse cuando los polvos se almacenan a granel ⁽⁶⁾ .
Colorante	Se incorporan a las formas farmacéuticas a fin de producir una apariencia distintiva que se puede usar para diferenciar una formulación en particular de otras con apariencia física similar. Los agentes colorantes están sujetos a las reglamentaciones federales y, en consecuencia, se debe determinar el estado reglamentario vigente de una sustancia dada antes de usarla ⁽⁶⁾ .
Agente de recubrimiento	Los materiales usados como agentes de recubrimiento incluyen materiales naturales, semisintéticos y sintéticos. Estos pueden ser polvos o dispersiones coloidales (látex o pseudolátex) que por lo regular se aplican como soluciones o dispersiones en sistemas acuosos o no acuosos. Las ceras y lípidos se pueden aplicar como recubrimientos en su estado fundido sin el uso de disolventes ⁽⁶⁾ .

Aunque el término “inerte” ha sido aplicado a estos materiales, es cada vez más evidente que hay una importante relación entre las propiedades de los excipientes y las formas farmacéuticas que los contienen. Los estudios de preformulación demuestran su influencia sobre la estabilidad, la biodisponibilidad y el proceso de preparación de las formas farmacéuticas ⁽³⁾.

3.3. Métodos clásicos para la fabricación de comprimidos.

3.3.1. Granulación Húmeda

Este proceso involucra el mezclado de polvos secos en presencia del líquido aglutinante para formar el gránulo. Este proceso disminuye el riesgo de segregación y producción de finos relacionada con la compresión de tabletas ⁽⁵⁾.

Su popularidad se debe a la mayor probabilidad de que la granulación pueda hallar en este método todos los requerimientos físicos convenientes para la compresión de buenos comprimidos.

3.3.2. Granulación Seca

Consiste en la pre compresión del fármaco con el mínimo de lubricantes y desintegrantes donde el principio activo ocupa la mayor parte del volumen final de la tableta. Las partículas se agregan a altas presiones produciendo fuerzas de enlace en la superficie del sólido y aumentando el área superficial de este. Esta granulación se realiza en productos sensibles a la humedad y al calor, productos efervescentes, entre otros donde la migración de humedad afecta al fármaco y a los colorantes agregados. Existen dos tipos de granulación seca basados en el equipo utilizado: Por compresión y por compactación de rodillos ⁽⁷⁾.

3.3.3. Mezcla Directa

Es un método simplificado de fabricación de comprimidos que generalmente consiste en tres pasos claves: El tamizado, la mezcla y la compresión, en la cual las mezclas de polvos (principio activo y excipientes) poseen buenas propiedades de flujo y son compactadas obteniéndose así los comprimidos deseados ⁽⁸⁾. En este método la limitación está dada por las propiedades de los polvos ⁽⁹⁾.

Tabla 2. Ventajas y desventajas de los métodos clásicos para la elaboración de comprimidos.

	Granulación Húmeda ⁽¹⁰⁾	Granulación Seca ⁽¹⁰⁾	Mezcla Directa ⁽⁸⁾
Ventajas	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Incremento del tamaño de partículas y mejor fluidez (uniformidad del tamaño). ➤ Una amplia variedad de polvos pueden ser procesados obteniendo una mezcla uniforme con óptimas propiedades de flujo. ➤ Se puede alcanzar un flujo óptimo. ➤ Se reduce la segregación en la mezcla obtenida. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Se puede aplicar en los activos sensibles a la humedad o incapaces de soportar temperaturas elevadas. ➤ Requiere menos equipos y espacios que la granulación húmeda. ➤ Mejora las propiedades de flujo de los polvos por incremento del tamaño de partícula. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Menor número de etapas, por lo tanto, menor tiempo de fabricación. ➤ Menos costo de manufactura (ahorro de equipos, personal, espacio) y menor costo de energía. ➤ Se puede aplicar en los activos sensibles a la humedad o incapaces de soportar temperaturas elevadas. ➤ La sencillez del proceso hace que las validaciones de fabricación sean sencillas. ➤ El tiempo de disolución del fármaco es menor, debido a la rápida desintegración del comprimido.
Desventajas	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Está formado por numerosos y largos pasos en su proceso. ➤ Elevado consumo de energía y mano de obra. ➤ Existen problemas asociados a las sustancias activas sensibles al calor y a solventes. ➤ Se puede presentar problemas de distribución de principio activo en el amasado. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ En la fabricación de algunos productos, este tipo de granulación produce muchos finos. ➤ Las presiones excesivas requeridas para conseguir la cohesión de ciertos materiales prolongan el tiempo de disolución. 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Se necesita un adecuado tamaño y distribución de partícula entre el principio activo y los excipientes para que no ocurra una estratificación, lo que se podría traducir en problemas de uniformidad. ➤ Es difícil aplicar esta técnica a medicamentos de alta dosis cuyo activo presenta propiedades de flujo muy pobres. ➤ Normalmente los costos de los insumos son mayores a los empleados en otros procesos. ➤ Debido a que el proceso se realiza en seco, se produce gran cantidad de polvo y se generan cargas electrostáticas, lo que puede originar una distribución no uniforme del activo en el comprimido final.

3.4. Granulación Seca Activada por Humedad (MADG)

Un viejo proverbio “El tiempo es dinero” nunca ha sonado tan fuerte. Las industrias cada vez son más conscientes de las distintas etapas de los procesos, los costos de producción, temas de seguridad y del tiempo de puesta en el mercado, incluyendo el requisito absoluto de calidad, lo cual los lleva a pensar en procesos innovadores que optimicen todo lo mencionado ^{(11), (12)}.

La Granulación Seca Activada por Humedad (MADG) fue desarrollada en respuesta a las dificultades experimentadas con la granulación húmeda, en términos de punto final, secado y molienda. El punto final de la granulación húmeda depende de la fuerza de cizallamiento y tiempo de granulación. Los gránulos húmedos necesitan ser secados en un estrecho rango de contenido de humedad, lo cual es difícil. A su vez, los gránulos secos necesitan ser molidos, pero los gránulos molidos a menudo tienen demasiadas partículas finas, demasiadas partículas gruesas o ambas en una distribución no deseada ⁽¹³⁾.

MADG es un proceso muy sencillo e innovador donde los gránulos se forman con agua y un agente aglutinante, como en la granulación húmeda, pero no son secados ni molidos. Es un método que implica atomizar una cantidad mínima de agua (1-4%) en la mezcla de polvo para luego continuar con los siguientes procesos como por ejemplo la compresión ^{(13), (14)}. También es considerado un proceso económico, limpio y robusto que forma gránulos con muy buenas propiedades físicas y productos terminados con atributos de calidad satisfactoria ⁽¹⁵⁾. Puede ser descrita como un proceso de granulación "en un paso" ⁽¹⁶⁾.

La esencia del proceso MADG es adicionar la suficiente cantidad de agua para lograr la aglomeración sin exceso de agua, la cual tenga que requerir una etapa adicional de secado. Es igualmente importante que se consiga un aumento de tamaño de partícula adecuado para asegurar un flujo y compactibilidad satisfactorios sin segregación ^{(14), (16)}.

Se presentan algunos antecedentes en los cuales se trabajó con la metodología MADG:

- En 1987, Ullah et al, publicaron un artículo acerca de un simple y novedoso proceso de granulación llamado Moisture Activated Dry Granulation (MADG). En este proceso una pequeña cantidad de agua activaba la formación del granulado ⁽¹⁵⁾.
- En 1994, Christensen, aplicó MADG en un equipo high shear mixer, con una mezcla 50% peso/peso de celulosa microcristalina y almidón. Como resultado se obtuvo tabletas de con baja variación de peso, una buena dureza, baja friabilidad y un corto tiempo de desintegración ⁽¹⁷⁾.
- Chen CM et al., han realizado la comparación del método MADG con dos métodos de granulación convencionales, es decir, Granulación Húmeda y Granulación Seca con un compactador de rodillo, así como con un método de formulación por Mezcla Directa para las tabletas de *Sematilide hydrochloride*. Se demostró que los comprimidos preparados utilizando el método MADG tienen una mejor uniformidad de contenido que los fabricados usando procesos de granulación en húmedo y en seco. En relación a las otras pruebas de las tabletas, tales como la friabilidad y disolución, fueron similares entre los comprimidos producidos por los cuatro procesos ⁽¹⁸⁾.
- Mohsen AB et al., han desarrollado una tableta de liberación sostenida de teofilina empleando el método MADG. La matriz reticulada de liberación se formuló en base a Alginato de Sodio y Gluconato de Calcio. Los gránulos preparados mostraron buenas características físicas relativas a las propiedades de flujo y compresibilidad. Los comprimidos resultantes mostraron buenas propiedades físicas, con una menor tasa de liberación del fármaco en comparación con los comprimidos comerciales (TPH Quibron®). Los comprimidos formulados con proporciones iguales de Alginato de Sodio y Gluconato de Calcio que mostraron buenas propiedades físicas y de liberación lenta de teofilina fueron elegidos para estudios de biodisponibilidad en perros

beagle, y los resultados se compararon con los de Quibron®. Los datos *in vivo* mostraron un perfil de concentración en plasma comparables para ambas formulaciones de tabletas, con aparición prolongada del fármaco en el plasma de hasta 24 horas ⁽¹⁹⁾.

- En 2014, Venkateswara Reddy et al, desarrollaron tabletas de Losartan por el método MADG obteniendo gránulos con buenas propiedades físicas y un producto terminado con atributos de calidad satisfactorios ⁽²⁰⁾.

EI PROCESO MADG

MADG tiene dos etapas: la “aglomeración” y la “distribución – absorción” de la humedad ⁽¹⁴⁾. El éxito depende de la selección y el orden en que se añaden los ingredientes de la formulación, así como la forma en que se lleva a cabo el proceso. ⁽¹³⁾.

Durante la primera etapa, el fármaco se mezcla con el diluyente y aglutinante en forma de polvo, y esta mezcla constituye aproximadamente el 50-80% del peso de la fórmula. Luego una pequeña cantidad de agua (1-4% del peso de la fórmula aproximadamente) es atomizada de manera homogénea sobre la mezcla (mientras se mezcla). El agua humedece la mezcla y hace que el aglutinante se active, lo que hace que las partículas, especialmente las finas, formen aglomerados húmedos. El proceso no crea gránulos grandes, los cuales necesitarían molienda, y porque muy poca agua es utilizada en el proceso, no tiene las dificultades para excederse del punto final como es el caso de la granulación húmeda ^{(13), (16)}.

Es esta primera etapa la selección de un buen sistema de atomizado que libere de manera precisa y distribuya uniformemente el agua durante la mezcla es muy importante ⁽¹⁶⁾.

En la segunda etapa, se añaden los ingredientes restantes de la fórmula (mientras se mezclan), lo que se traduce en granulación seca y de flujo libre. La mayoría de las granulaciones para comprimidos contienen aglutinantes secos, un desintegrante, un lubricante y, muy a menudo, de dióxido silicio coloidal. Estos

ingredientes también se utilizan en formulaciones MADG, pero se añaden en un orden específico (ver figura 1). En esta etapa, mientras se mezcla, se añade la celulosa microcristalina junto con el dióxido de silicio coloidal, que absorben el exceso de agua y lo redistribuyen dentro de la mezcla. Si se emplean cantidades adecuadas de celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal, el granulado será seco y de flujo libre. Después de esto, el proceso continúa con la adición de un desintegrante, seguido de un mezclado durante unos pocos minutos. Luego, durante la mezcla un lubricante es adicionado y mezclado durante un tiempo suficiente para conseguir una adecuada lubricación ^{(13), (14)}.

El proceso por lo general toma unos 10-20 minutos y el granulado final, se parece a una formulación de mezcla directa con una distribución del tamaño de partícula uniforme. En este proceso, el fármaco se liga con los ingredientes, como en una granulación húmeda, lo que minimiza el potencial de segregación ⁽¹⁴⁾.

Una consideración que debemos tener en cuenta es que la cantidad de agua usada en el proceso MADG es fija y es parte de la composición de la fórmula, esto es debido a que el proceso no incluye etapa de secado y por lo tanto el agua adicionada no podría ser removida de manera intencional ⁽¹⁴⁾.

Experimentos demuestran que es necesario más de 3% de PVP - K30 para una adecuada aglomeración. Generalmente aglutinantes como HPMC requieren mayor cantidad de agua y mayor tiempo de humectación comparado con el PVP. Adicional a ello, un aglutinante no recomendado, aunque a veces usado, es el almidón ya que la cantidad de agua que necesita para la aglomeración no es práctica para el desarrollo de una formulación para el proceso MADG ⁽¹⁴⁾.

Este método requiere fundamentalmente un granulador y un sistema de pulverización adecuado, cuyos ajustes serán de acuerdo a cada producto. Las cuchillas del granulador deben estar por debajo de polvo a mezclar ya que si estuvieran expuestas el agua puede impactar con las mismas y causar pérdida de agua o crear grumos húmedos ^{(13), (16)}.

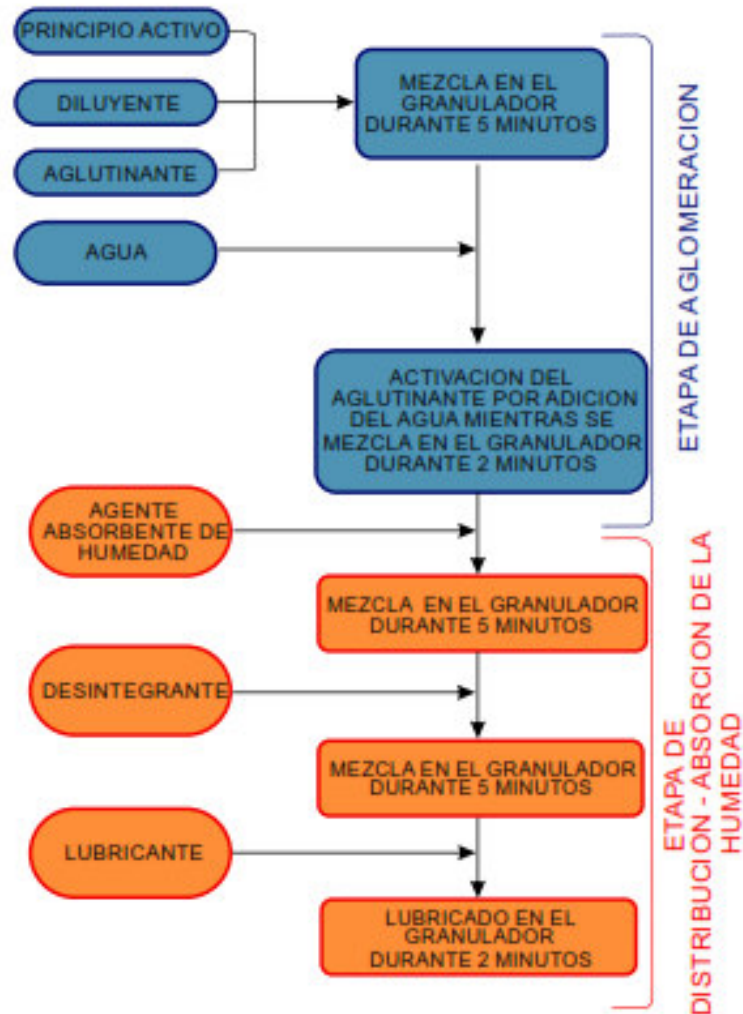


Figura 1. Diagrama del flujo del proceso MADG usado en el piloto desarrollado.

Fuente: Diseño propio.

En resumen, MADG tiene los mejores atributos del mezclado en seco y de la granulación húmeda. Sin embargo, hay que señalar que MADG no es una fórmula, es sólo un proceso más simple para crear gránulos sin secado ni molienda, por lo tanto la granulación y el resultado de las características de los comprimidos dependerán de la composición de la fórmula. Cada fórmula puede que no necesite todos los excipientes típicos utilizados en la formulación base de los procesos MADG; los excipientes deben ser seleccionados en base a la naturaleza y cantidad del principio activo y de las características de la formulación deseada.

Algunas de las ventajas de MADG incluyen ⁽¹³⁾:

- Aplicable a un gran número de formulaciones, incluyendo formulaciones con alta y baja concentración de activo, formulaciones de liberación controlada con matriz de tipo polímero, y formulaciones de fármacos solubles e insolubles.
- Adecuado para procesos continuos.
- Mejora las propiedades de flujo de los polvos por incremento del tamaño de partícula.
- Menor número de etapas, por lo tanto, menor tiempo de fabricación que la granulación húmeda.
- Menos costo de manufactura (ahorro de equipos, personal, espacio) y menor costo de energía.

Estas ventajas hacen que el proceso MADG sea la mejor elección que los procesos convencionales de granulación por vía húmeda y seca por conceptos de FDA's QbD (Quality by Design). Porque este proceso no requiere secado ni molienda, es adecuado para ser considerado como un proceso continuo ^{(15), (16)}.

En esencia, MADG es sólo una forma creativa de granulación húmeda: los gránulos se crean con agua y la ayuda del material de granulación, pero no se añade más agua de la necesaria. Además, debido a que los excipientes necesarios ya son comúnmente utilizados por la industria farmacéutica no hay preocupación regulatoria concebible.

Hay, sin embargo, algunos inconvenientes en MADG ⁽¹³⁾:

- No aplicable a los medicamentos sensibles a la humedad.
- Menor familiaridad con el proceso y cierto temor hacia su adopción.

3.5. Pre-formulación

3.5.1. Caracterización Farmacotécnica

3.5.1.1. Forma Cristalina

Los principios activos y los excipientes pueden presentarse en estado amorfo o cristalino. La forma amorfa se presenta cuando las moléculas de una sustancia al estado sólido no están dispuestas de forma regular, sino que presentan una disposición desordenada y aleatoria, claramente diferenciada en las formas cristalinas. Estas últimas pueden presentar diferentes disposiciones moleculares en estado sólido, dando lugar a diferentes formas polimórficas. Estas diferencias en la disposición molecular de sustancias con la misma composición química se traducen en modificaciones de algunas propiedades, tales como solubilidad, punto de fusión, densidad, comportamiento óptico, estabilidad, entre otros, que tienen importantes implicaciones tanto en operaciones farmacotécnicas como en aspectos biofarmacéuticos ⁽²¹⁾.

3.5.1.2. Granulometría

Es de gran interés en la fase de pre-formulación debido a que la disolución, la reactividad química y la fluidez de una sustancia dependen del tamaño de la partícula. Las técnicas de análisis granulométrico habitualmente usadas son la microscopía óptica ⁽²²⁾ y la tamización analítica.

3.5.1.3. Densidad Aparente Sin Compactación (DASC)

La DASC de un polvo se determina como la relación que existe entre la masa del polvo y el volumen que ocupa este cuando es vertido en el interior de un recipiente sin la aplicación de presión o cualquier otro factor que contribuya a aumentar el empaquetamiento del mismo. El volumen aparente, incluye los espacios que existen entre las partículas y las burbujas de aire que se hayan incrustadas en estas. Cuando la densidad aparente de una sustancia no es la adecuada se puede modificar este parámetro por pulverización o mediante la incorporación a la formulación de sustancias con densidad bastante diferente a la sustancia activa ^{(23), (24)}.

3.5.1.4. Densidad Aparente Con Compactación (DACC)

También conocida como el nombre de polvo vibrado o “tap density”, es la densidad más elevada que puede alcanzar un determinado polvo haciéndolo vibrar. Se obtiene empaquetando un polvo mediante vibración en un recipiente hasta que el volumen que ocupa permanece constante ⁽²⁴⁾, ⁽²⁵⁾.

3.5.1.5. Compresibilidad

El término compresibilidad o índice de Carr se refiere a la capacidad de las sustancias pulverulentas para compactarse. Numéricamente es una relación de densidades aparentes de la masa sin compactar y compactada, según la siguiente expresión:

$$\text{Compresibilidad (\%)} = \frac{DACC - DASC}{DACC} \times 100$$

DACC: Densidad aparente con compactación.

DASC: Densidad aparente sin compactación.

La compresibilidad de una masa pulverulenta está en relación inversa a su fluidez ⁽²⁶⁾.

3.5.1.6. Índice de Hausner

Es un método simple y rápido para predecir las propiedades de flujo de un polvo ⁽²⁷⁾. Carr Propuso su utilización como una medida indirecta de la densidad aparente, forma y tamaño, área de superficie, contenido de humedad, y cohesividad de los materiales ya que todos estos parámetros pueden influenciar el índice de compresibilidad ⁽²⁸⁾.

Este parámetro relaciona ambas densidades, según la siguiente expresión:

$$\text{Índice de Hausmer} = \frac{DACC}{DASC}$$

DACC: Densidad aparente con compactación.

DASC: Densidad aparente sin compactación.

Tabla 3. Escala de Fluidez. USP <1174> Fluidez de los polvos.

Compresibilidad (%)	Propiedades de Flujo	Índice de Hausner
0 – 10	Excelente	1,00 – 1,11
11 – 15	Buena	1,12 – 1,18
16 – 20	Adecuada	1,19 – 1,25
21 – 25	Aceptable	1,26 – 1,34
26 – 31	Pobre	1,35 – 1,45
32 – 37	Muy pobre	1,46 – 1,59
Mayor a 38	Extremadamente pobre	Mayor a 1,6

3.5.1.7. Velocidad de flujo

El método más sencillo para determinar directamente la fluidez de un polvo consiste en medir la velocidad de flujo del polvo que sale de la tolva. Se coloca un obturador en la salida de la tolva y esta se llena con polvo. Se retira el obturador y se mide el tiempo que tarda el polvo en salir por completo. Dividiendo la masa de polvo descargada entre este tiempo, se obtiene una velocidad de flujo ⁽²¹⁾.

3.5.1.8. Ángulo de reposo

La determinación del ángulo de reposo es un método que se utiliza en diversas ramas de la ciencia para determinar las propiedades de fluidez de los sólidos. Esta propiedad está relacionada con la fricción entre las partículas o con la resistencia al movimiento que ofrecen las partículas entre sí. Según se ha demostrado, los resultados de las pruebas que miden el ángulo de reposo, varían según el método utilizado. Existen dificultades experimentales debido a la separación del material y a la consolidación o aireación del polvo a medida que se forma el cono ⁽²⁹⁾.

La determinación del ángulo de reposo se determina según método de la farmacopea USP, bajo la siguiente expresión:

$$Tg (\alpha) = \frac{Altura}{0,5 Base}$$

Tabla 4. Propiedades de Flujo y sus correspondientes ángulos de reposo*.

Propiedades de Flujo	Ángulo de Reposo (grados)
Excelente	25 – 30
Bueno	31 – 35
Adecuado – no se necesita ayuda	36 – 40
Aceptable – puede demorarse	41 – 45
Pobre – es necesario agitar o someter a vibración	46 – 55
Muy pobre	56 – 65
Extremadamente pobre	> 65

* Carr, R.L. Evaluating Flow Properties of Solids. Chem. Eng. 1965, 72, 163-168.

3.5.2. Estudio de Compatibilidad

En la actualidad existen diferentes tipos de estudios ^{(30), (31), (32)} para obtener información sobre las interacciones entre principio activo y excipiente, uno de ellos es la mezcla binaria.

Un estudio de compatibilidad no nos garantizará que la fórmula sea estable, que es lo que al final se quiere lograr cuando uno realiza una formulación. Esto sólo se logrará sometiendo la fórmula a los estudios de estabilidad respectivos, pero sí nos ayuda a encaminar nuestra búsqueda evitando realizar muchas pruebas ensayo-error.

3.5.2.1. Mezclas Binarias

Se mezcla el principio activo y un único excipiente y se ensaya en las diferentes condiciones que pueden influir en la estabilidad del principio activo tales como T°, HR%, oxidación, luz.

Una vez determinada la fórmula y el método de elaboración se efectúa un estudio de compatibilidad de principio activo - excipiente, con mezclas binarias para comprobar la disponibilidad in vitro de las sustancias y si existen interacciones con el principio activo. La estabilidad física y química

de una mezcla binaria entre un excipiente y el principio activo, tras ser almacenada durante un tiempo a unas determinadas condiciones forzadas, dará una idea de la compatibilidad y en último término de la estabilidad de la fórmula.

De los excipientes y el principio activo se obtienen termogramas para comprobar si hay formación de picos adicionales (rango: 45°C – 320°C).

Se preparan las mezclas binarias por dilución progresiva de los polvos (Tabla 5), en dos proporciones diferentes 1:1 y 1:10 (principio activo y excipiente) según fórmula seleccionada; se preparan por duplicado las mezclas y se acondicionan en viales de vidrio ámbar (A) y blancos o transparentes (B) para estudiar el efecto de la luz en sólido y se cierran herméticamente. Se determina el punto de fusión inicial por triplicado (tres alícuotas) de dos pesos diferentes de cada una de las mezclas binarias preparadas y se determina la presencia de picos adicionales.

Tabla 5. Diseño de estudio de compatibilidad binaria.

Proporción	Vial
1/1	B
1/10	B
1/1	A
1/10	A

A: Vidrio ámbar.

B: Vidrio blanco o transparente.

3.5.3. Recubrimiento de Comprimidos

Si analizamos el mercado, nos daremos cuenta que una proporción significativa de las formas farmacéuticas sólidas están recubiertas. Las razones, que varían desde la estética hasta el deseo de controlar la biodisponibilidad del activo, comprenden (33):

- Proteger la droga de medioambiente, con miras a mejorar su estabilidad.
- Enmascarar un sabor o un olor desagradable.
- Facilitar la ingestión del producto por el paciente.

- Facilitar la manipulación, sobre todo en las áreas de envasado y llenado de alta velocidad, donde el revestimiento reduce al mínimo la contaminación cruzada por eliminación del polvo.
- Mejorar el aspecto del producto.
- Reducir el riesgo de interacción entre los componentes incompatibles.
- Mejorar la mecánica del producto, ya que los productos recubiertos suelen ser más resistentes al maltrato (abrasión, desgaste, etc.)
- Modificar la liberación de la droga, como en los productos con cubierta entérica, de acción repetida y liberación controlada.

Los tipos de recubrimiento de comprimidos incluyen:

1. Recubrimiento por azúcar o grageado.
2. Recubrimiento pelicular.
3. Recubrimiento por compresión

De ellos el menos usado es el último. El grageado, ha sido el más empleado si hablamos de historia; sin embargo, en la actualidad, está siendo sustituido por el recubrimiento pelicular ⁽³⁴⁾. De hecho, la mayoría de los nuevos materiales de recubrimiento se ha desarrollado para este tipo de cobertura que, además, es el más simple, menos costoso y el cual fue usado en el presente trabajo.

Recubrimiento Pelicular

Consiste en la deposición, habitualmente por atomización, de una fina película de polímero que rodea el núcleo del comprimido. El polímero puede ir disuelto en solventes orgánicos o bien dispersados en agua y adicionado de otros componentes.

En este método, la formulación del líquido de recubrimiento incluye un agente filmógeno, solventes, plastificantes y colorantes.

Los agentes **filmógenos** más usados son los derivados de celulosa como la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y la etilcelulosa. Otros polímeros usados son los derivados de polimetacrilatos (eudragits).

Desde sus inicios del recubrimiento pelicular, los polímeros siempre fueron disueltos en **solventes** como etanol, isopropanol, acetona, cloruro de metileno, metanol, agua, entre otros.

Con el fin de modificar algunas propiedades físicas de la película, particularmente la elasticidad, se añaden **plastificantes** como los polietilenglicoles, el propilenglicol, el glicerol y sus ésteres, y los esteres de ftalatos.

Otros componentes que pueden añadirse son los surfactantes (por ejemplo derivados de polioxietilensorbitano), opacificantes (ejemplo: óxido de titanio), edulcorantes y aromatizantes, y **colorantes** que puedan mejorar la apariencia de los comprimidos y facilitar su identificación ⁽³⁵⁾.

3.6. Estabilidad

La estabilidad es la aptitud de un principio activo o producto para mantener sus propiedades originales dentro de las especificaciones relativas a su identidad, concentración o potencia, calidad, pureza y apariencia física ⁽³⁶⁾.

El propósito de la prueba de estabilidad es proporcionar evidencia de cómo la calidad de un principio activo o medicamento varía con el tiempo bajo la influencia de una variedad de factores ambientales tales como la temperatura, la humedad y la luz ambiental, y establecer un período de vida media y las condiciones de almacenamiento recomendadas ⁽³⁷⁾, ⁽³⁸⁾.

3.6.1. Zonas Climáticas

Se reconocen cuatro zonas en el mundo distinguidas por sus características climáticas anuales prevalecientes, basadas en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud – OMS.

El Perú se encuentra en la zona climática IVa, en dicha zona climática se encuentran los países con clima tropical (temperatura de $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y una humedad relativa de $65 \pm 5\%$) ⁽³⁶⁾.

3.6.2. Estudios de estabilidad acelerados

Estudios diseñados para lograr el incremento de la velocidad de degradación química o física de un producto, mediante condiciones de almacenamiento extremas o exageradas en su envase original, con el propósito de monitorear las reacciones de degradación y predecir el período de vida bajo condiciones normales de almacenamiento ⁽³⁶⁾.

3.6.3. Estudios de estabilidad a largo plazo

Son estudios diseñados de las características físicas, químicas y microbiológicas, bajo condiciones de almacenamiento controladas, durante el período de vida útil propuesto del producto, en el envase que se propone circular en el mercado.

Tiene como fin el establecer el período de validez definitivo ⁽³⁶⁾.

Tabla 6. Condiciones de almacenamiento para estudios de estabilidad.

Tipo de Estudio	Condiciones de almacenamiento	Período de tiempo
Estabilidad acelerada	40°C±2°C/75%±5% HR	6 Meses
Estabilidad a largo plazo	30°C±2°C/65%±5% HR	12 Meses

Fuente: Directiva Sanitaria N° 031- “Directiva Sanitaria que Reglamenta los Estudios de Estabilidad de medicamentos” MINSA/DIGEMID. Noviembre 2009 ⁽³⁶⁾.

3.7. Disolución

La absorción de un fármaco tras la administración oral, de una forma de dosificación sólida, depende de la liberación del activo, la disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad en el sistema gastrointestinal ⁽³⁹⁾.

Por definición la disolución es el proceso por el cual una sustancia química se disuelve en un determinado solvente ^{(4), (40)}.

3.7.1. Fundamento y características de la prueba de disolución

El ensayo de disolución es una prueba de carácter farmacopéico que mide la velocidad de disolución; la cual viene dada por la cantidad de fármaco presente en una forma de dosificación sólida, que se disuelve por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de interfase líquido/sólida, temperatura y composición del solvente ⁽⁴¹⁾.

El ensayo de disolución asegura la calidad del producto lote a lote y su optimización después de un cambio en manufactura, formulación y escalamiento del proceso.

El ensayo de disolución se realiza siguiendo las recomendaciones descritas en las diferentes guías de la FDA y en los Capítulos de la USP37 NF 32 secciones <711>, <1088> y <1090> para “Disolución”, “Evaluación de Formas Farmacéuticas y Correlación In Vitro/In Vivo” y “Evaluación de desempeño del producto

farmacéutico” respectivamente. De forma general, se realiza en un mínimo de seis comprimidos. Luego de alcanzar la temperatura de 37°C, la forma farmacéutica sólida es sumergida en el medio de disolución a tiempo cero, utilizando la velocidad de agitación y el tipo de aparato especificado. La toma de la muestra se realiza al tiempo establecido en la monografía, se filtra y analiza para determinar el porcentaje de fármaco disuelto.

3.7.2. Factores que afectan la disolución

3.7.2.1. Factores dependientes del medio

➤ Temperatura

De manera general a mayor temperatura se incrementa la solubilidad. Existen algunas excepciones, y se dan en los casos en el que el proceso de disolución es exotérmico ⁽⁴⁾.

➤ Naturaleza y polaridad del medio

La constante dieléctrica es una medida de polaridad del medio y se relaciona con la capacidad del disolvente para separar iones del soluto de carga opuesta. La solubilidad de compuestos iónicos es mayor en medios de constante dieléctrica alta ⁽⁴⁾.

➤ pH

El grado de ionización de un electrolito influye notablemente en la solubilidad en medio acuoso ya que la parte ionizada es más soluble en este líquido ⁽⁴⁾.

3.7.2.2. Factores dependientes del principio activo

➤ Polimorfismo

Se define como la propiedad de un sólido de presentarse en distintos tipos de estado cristalino. Un principio activo cristalino es menos soluble que uno amorfo, debido a que es necesaria mayor energía para fundir un cristal.

➤ **Grado de cristalización**

Los principios activos pueden presentar cristalización parcial, es decir se presentan como una mezcla de formas cristalinas y no cristalinas. Durante algunas operaciones (Granulación, trituración) se pueden producir sólidos parcialmente amorfos que pueden originar recristalizaciones durante el almacenamiento. La obtención de formas amorfas en general es ventajosa para los principios activos poco solubles en agua, ya que su solubilidad y biodisponibilidad son superiores a las formas cristalinas ^{(4), (42)}.

➤ **Hidratos**

Un hidrato contiene tanto el compuesto original (por ejemplo, la forma anhidra de un fármaco o excipiente) y agua ⁽⁴³⁾.

De manera general los hidratos son menos solubles que el principio activo anhidro ⁽²⁴⁾.

3.7.3. Test de disolución

El test de disolución se realiza para determinar el cumplimiento de los requisitos de disolución, de formas farmacéuticas administradas oralmente ⁽³⁹⁾. Dicho test cumple los requisitos si la cantidad de ingrediente activo disuelto a partir de las unidades de dosificación analizadas se ajustan a la Tabla 7 de Criterios de Aceptación para el test de disolución; de lo contrario, continuar con las tres etapas de prueba a menos que los resultados se ajusten a S1 o a S2 ⁽⁴⁴⁾.

Tabla 7. Criterios de aceptación para el test de disolución.

STAGE	NÚMERO DE UNIDADES	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN
S1	6	Ninguna unidad es menor que Q+5%
S2	6	El promedio de 12 muestras (S1+S2 es mayor que Q y ninguna unidad es menor que Q-15%)
S3	12	El promedio de 24 muestras (S1+S2+S3) es mayor que Q, no más de 2 unidades son menores que Q-15% y ninguna unidad es menor que Q-25%

Fuente: USP 37 <711>

La cantidad, Q, es la cantidad de ingrediente activo disuelto especificada en la monografía individual.

El procedimiento para el test de disolución requiere de un equipo llamado disolutor, un medio de disolución y condiciones de prueba que provean un método discriminatorio lo suficientemente resistente y reproducible ⁽⁴⁵⁾.

3.7.3.1. Equipo de Disolución

El equipo utilizado para realizar esta prueba se llama Disolutor (figura 2).



Figura 2. Disolutor Distek Evolution 6300.

3.7.3.2. Medio de disolución

Las pruebas de disolución se realizan bajo condiciones fisiológicas. Esto permite la interpretación de los datos de disolución en relación al rendimiento in vivo del producto. Sin embargo, no hace falta una adherencia estricta al ambiente gastrointestinal en las pruebas de disolución rutinarias. Las condiciones de prueba se basan en las características fisicoquímicas del principio activo y las condiciones ambientales a las cuales podría estar expuesta la forma de dosificación tras la administración oral ⁽³⁹⁾.

Se utiliza un medio acuoso con una gama de pH de 1,2 a 6,8 (la misma concentración iónica de los tampones de la USP). Para simular el fluido

intestinal (SIF), se emplea un medio de disolución con un pH de 6,8. Se deberá justificar un pH más alto caso por caso y, por lo general, el pH no deberá excederse de 8,0. Para simular un fluido gástrico (SGF), se emplea un medio de disolución con un pH de 1,2 sin enzimas. Se deberá evaluar la necesidad de enzimas en SGF y SIF caso por caso y justificarla.

3.7.3.3. Condiciones del Test de disolución

➤ Velocidad de rotación

La velocidad de rotación del aparato se encuentra determinada según lo que se indica en la monografía individual del producto y se mide en revoluciones por minuto (rpm). La velocidad de agitación debe mantenerse uniforme a lo largo de la prueba y se considera un rango de $\pm 4\%$ de la velocidad especificada ⁽⁴⁴⁾.

➤ Temperatura

La mayoría de las pruebas de disolución son realizadas a 37°C, se acepta un rango de $\pm 0,5^\circ\text{C}$. La temperatura del medio de disolución debe ser controlada durante todo el test, debiendo evitarse variaciones significativas, dado que la solubilidad de las drogas depende de la temperatura ⁽⁴⁶⁾.

➤ Duración de la Prueba

El tiempo de duración de la prueba se encuentra descrito en la monografía individual del producto, siendo este variable para cada producto.

➤ Volumen

Para aparatos con canastillas o paletas, el volumen del medio de disolución normalmente se encuentra entre 500 mL a 1000 mL, siendo 900 mL el volumen más común. En algunos casos se emplean volúmenes mayores, pero su empleo debe estar debidamente justificado ⁽⁴⁵⁾.

3.7.4. Perfil de disolución

Una de las categorías de especificaciones de pruebas de disolución para productos medicinales de liberación inmediata que se muestra en la guía Q1A de la ICH (Pruebas de estabilidad de sustancias medicinales y productos medicinales nuevos) es la comparación de perfiles de disolución.

Los perfiles de disolución pueden considerarse similares en razón de 1) similitud global de los perfiles y 2) similitud en cada punto temporal de disolución de la muestra. Se puede realizar la comparación de perfiles de disolución utilizando métodos de modelo dependiente o independiente ⁽³⁹⁾.

3.7.4.1. MODELOS

➤ MODELO DEPENDIENTE

Se refiere a la caracterización de la cinética que dirige la disolución del principio activo que se encuentra en la forma farmacéutica. Relaciona la ecuación de Noyes-Whitney que rige los procesos de disolución, se relaciona la superficie de las partículas en disolución con las cinéticas que la gobiernan, de manera que el fármaco mantiene una superficie constante durante el proceso de disolución su ajuste lineal es de orden cero, mientras que cuando la superficie del fármaco varía con el tiempo se suele ajustar a cinéticas de primer orden o de raíz cúbica ⁽⁴⁷⁾.

➤ MODELO INDEPENDIENTE

Los perfiles de disolución de las formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata pueden ser comparados realizando un análisis independiente basado en el cálculo de los factores de diferencia (f1) y de similitud (f2). Ambos factores pueden utilizarse si se cumple ⁽³⁹⁾:

- Tener 3 ó 4 tiempos de muestreo
- Tener por lo menos 12 valores individuales para cada tiempo de muestreo.
- Las medidas del producto desarrollado y del producto de referencia deben realizarse en las mismas condiciones, tomando las muestras a iguales tiempos.

Para poder usar los datos de disolución:

- El coeficiente de variación en el primer punto de muestreo no debe ser superior al 20%
- El coeficiente de variación en el resto de los puntos de muestreo no deben superar al 10% ⁽⁴⁷⁾.

FACTOR DE DIFERENCIA (f_1)

Este factor es usado para calcular el porcentaje de diferencia entre las 2 curvas a cada tiempo, así mismo es una medida del error relativo entre ambas. La siguiente ecuación define este factor ⁽⁴⁸⁾:

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} * 100$$

Donde:

n: Es el número de puntos de muestreo.

R_t: Es el valor de disolución en cada punto de muestreo para la formulación de referencia.

T_t: Es el valor de disolución en cada punto de muestreo para la formulación de prueba.

FACTOR DE SIMILITUD (f_2)

El análisis de los perfiles de disolución, para inferir similitud, se realizará según el modelo matemático independiente factor de similitud (f_2), que se calculará a partir de la siguiente expresión ⁽⁴⁸⁾:

$$f_2 = 50 * \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} * 100 \right\}$$

Donde:

n: Es el número de puntos de muestreo.

R_t: Es el valor de disolución en cada punto de muestreo para la formulación de referencia.

T_t: Es el valor de disolución en cada punto de muestreo para la formulación de prueba.

IV. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. Equipos, materiales y reactivos

4.1.1. Equipos

- Microscopio Binocular con sistema de cámara digital Leica.
- Balanza analítica Mettler Toledo.
- Tamizador Retsch Modelo AS 200 Control.
- Densitómetro SOTAX TD2.
- Determinador Halógeno de Humedad OHAUS MB45.
- Calorímetro diferencial de barrido DSC Mettler Toledo modelo FP-62.
- Turbomezclador.
- Tableteadora Riva.
- Balanza analítica OHAUS.
- Friabilizador Erweka TA.
- Calibrador digital Mitutoyo CD.
- Desintegrador Erweka ZT3-4.
- Durómetro Erweka TBH.
- Equipo de Recubrimiento Hi-Coater.
- Blistera Cricca MAC.
- Disolutor Distek Evolution 6300.
- Cromatógrafo líquido de alta performance Agilent 1260 (HPLC).
- Potenciómetro Mettler Toledo.
- Ultrasonido Branson 8510.

4.1.2. Materiales

- Mallas de acero inoxidable 850 μm y 600 μm .
- Bolsas plásticas de polietileno.
- Probeta de 500 mL y 1000 mL.
- Fiola de 25 mL.
- Beakers por 80 mL y 250 mL.
- Pipeta volumétrica de 3 y 6 mL.
- Frascos de vidrio ámbar por 80 mL.
- Jeringas por 20 mL.
- Viales de vidrio de 1.5 mL para HPLC.
- Piseta.
- Papel filtro Whatman N°42.

4.1.3. Reactivos para análisis

- Acetato de sodio trihidratado.
- Ácido acético glacial.
- Metanol.
- Fosfato de sodio monobásico.
- Ácido fosfórico.
- Ácido Clorhídrico.

**Se puede presentar alguna definición o descripción incompleta o poco definida.
En general esto se debe a la confidencialidad que el tema práctico exige.**

4.2. Componentes de las formulaciones

Se desarrollaron 3 formulaciones, considerando el perfil del producto (Tabla 8), con el fin de evaluar el comportamiento por separado de cada tipo de diluyente en la mezcla que contiene 61,90% de Claritromicina; 5,40% de Povidona K-30; 3,30% de Croscarmelosa Sódica; 2,00% de Dióxido de silicio coloidal y 1,00% de Estearato de magnesio como lubricante, tales formulaciones se detallan en la tabla 9:

Tabla 8. Perfil del Producto Claritromicina 500 mg Tabletas Recubiertas.

CARÁCTERÍSTICAS	DESCRIPCIÓN
Dosis	500 mg Claritromicina
Forma Farmacéutica	Tabletas de color naranja con ranura de partición en una de sus caras
Especificación	Técnica Propia
Envase inmediato	Blister por 10 tabletas
Presentación Final	Caja por 10 Tabletas

Tabla 9. Fórmulas Preliminares Claritromicina 500 mg Tabletas Recubiertas

COMPONENTES DEL NÚCLEO			
MATERIA PRIMA	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)
Claritromicina	61.90	61.90	61.90
Povidona K-30	5.40	5.40	5.40
Croscarmelosa Sódica	3.30	3.30	3.30
Dióxido de silicio coloidal	2.00	2.00	2.00
Estearato de magnesio	1.00	1.00	1.00
Celulosa microcristalina tipo 200LM	24.00	-	-
Celulosa microcristalina Tipo 102	-	19.00	21.00
Lactosa monohidratada	-	5.00	3.00
Agua Purificada	2.40	2.40	2.40
TOTAL	100.00	100.00	100.00

F1, F2, F3: Fórmula 1, Fórmula 2, Fórmula 3.

COMPONENTES DE LA RECUBIERTA	
MATERIA PRIMA	%
Hidroxipropilmetilcelulosa	2.160
Laca amarillo FD&C N° 6	0.004
Laca amarillo FD&C N° 10	0.016
Dióxido de titanio	1.150
Propilenglicol	0.510
Polietilenglicol 6000	0.360
Alcohol etílico	47.900
Agua purificada	47.900
TOTAL	100.000

4.3. Matriz de ensayos para las formulaciones de Claritromicina 500 mg Tabletas Recubiertas

Se evaluaron las propiedades estáticas y dinámicas, tanto de cada componente como el de la mezcla final de las 3 formulaciones. Luego se procedió a evaluar los parámetros de desempeño del proceso de compresión de las 3 formulaciones (Tabla 10), donde se evidenció que la fórmula 1 fue la que presentó mejor desempeño en la compresión, la fórmula 2 tenía problemas de fluidez, la cual originó una variación en el peso, pero dentro de especificaciones, y la formula 3 presentó tanto problemas de laminado como de variación de peso (4 de cada 60 tabletas tienden a salir fuera de especificación). Se solicitó análisis de valoración, disolución y uniformidad de unidades de dosificación (UUD) del tableteado total de las fórmulas 1 y 2 obteniendo resultados conformes (Anexo 1). Se procedió a la recubierta de las fórmula 1 y 2 obteniendo un aspecto esperado en ambas recubiertas, con lo cual se procede a solicitar análisis de valoración, disolución y UUD de ambas fórmulas obteniendo resultados conformes (Anexo 2).

La fórmula 1 fue seleccionada, por su mejor desempeño en la compresión (Tabla 10) y por presentar un AV menor a 2 tanto en el proceso de compresión como en el de recubierta.

Tabla 10. Parámetros del desempeño del proceso de compresión.

Parámetros de desempeño	Especificación	FÓRMULAS		
		F1	F2	F3
Velocidad de Compresión	> 15 rpm	20 rpm	16 rpm	12 rpm
Dureza	≥ 12 kp	16 - 18 kp	14.0 - 21.8 kp	10.3 - 24.9 kp
Friabilidad	< 1%	0.20%	0.52%	0.89%
Desintegración	≤ 15 minutos	5.17 min.	6.77 min	11 min
Variación de Peso	DSR < 1.5%	0.48%	3.08%	3.60%

F1, F2, F3: Fórmula 1, Fórmula 2, Fórmula 3.

(a) Especificaciones de partida.

4.4. Caracterización Farmacotécnica de la formulación de Claritromicina 500 mg Tabletas Recubiertas

4.4.1. Morfología cristalina

Se usaron los 2 métodos indicados en la USP 37 (Microscopía óptica ⁽⁴⁹⁾ y calorimetría diferencial de barrido ⁽⁵⁰⁾).

Método 1: Microscopía óptica <776>

Procedimiento:

Se tomó aproximadamente 0.1 mg de Claritromicina y se realizaron las visualizaciones microscópicas, siendo conforme con la descripción que declara el fabricante.

Método 2: Calorimetría diferencial de barrido <891>

Procedimiento:

Se tomó aproximadamente 4 mg de Claritromicina USP y se analizó con el calorímetro diferencial de barrido (DSC), cumpliendo con el punto de fusión que declara el fabricante.

4.4.2. Distribución granulométrica ⁽⁵¹⁾

Método: Tamización por agitación sónica <786>

Equipo: Tamizador Retsch Modelo AS 200 Control.

Procedimiento:

Se tomaron 03 muestras de los siguientes puntos de muestreo: superficie, medio y fondo; cada muestra de aproximadamente de 25g (formando un pool).

Se procedió de la siguiente manera:

- a. Se analizaron cada uno de los componentes de las 3 fórmulas y de la mezcla final de cada fórmula.
- b. Pesado de las partes: Se pesó y registró los pesos taras del diafragma, espaciadores, mallas y colector de finura en el reporte de distribución del tamaño de partículas.
- c. Instalando el colector de finura: Se instaló el colector de finura en la abertura para el colector. Asegurar el metal plateado redondo en el fondo del colector de finura a la abertura del colector.

- d. Ensamblando los tamices: Se ensambló los tamices con el tamiz de mayor abertura en la parte superior y el tamiz más fino en el fondo.
- e. Introducción de la muestra: Se pesó y reportó la cantidad de muestra que se colocó en la parte superior del juego de tamices.
- f. Se configuró a 80 Hz la amplitud por 5 minutos con el juego de tamices que se detalla en la Tabla 11.

Tabla 11. Tamices empleados en la distribución de tamaño de partícula.

Número de Tamiz	Tamaño de Apertura (µm)
20	850
30	600
40	425
60	250
100	150
200	75
Base	Menor a75

4.4.3. Densidad aparente con compactación y sin compactación

Método: Técnica propia.

Equipo: Densitómetro SOTAX TD2.

Procedimiento:

Se pesaron cantidades de muestra hasta tener un volumen entre 60 mL y 90 mL de la probeta graduada de 100 mL, luego se ingresó los datos al densitómetro programando a tres ciclos (10 taps, 300 taps y 1250 taps). Se repite el ciclo si hay una variación de volumen mayor al 2%. Se analizaron los componentes de las 3 fórmulas preliminares y de la mezcla final de cada fórmula.

4.4.4. Compresibilidad e índice de Hausner ⁽²⁸⁾

Método: USP <616> (Por fórmula)

Procedimiento:

A partir de los datos obtenidos se procedió al cálculo, según fórmula:

$$\text{Compresibilidad (\%)} = \frac{DACC - DASC}{DACC} \times 100$$

$$\text{Índice de Hausmer} = \frac{DACC}{DASC}$$

DACC: Densidad aparente con compactación.

DASC: Densidad aparente sin compactación.

La escala de fluidez, se muestra en la tabla 3.

4.4.5. Ángulo de reposo ⁽⁵²⁾

Método: USP <1174>

Equipo: Reómetro de polvos Pharma test PTG-S3.

Procedimiento:

Se utilizó el equipo PTGS3 que tiene un embudo de acero de 10 cm de diámetro con una abertura de 10mm de diámetro, con una velocidad de agitación de 25 rpm, ubicada a unos 5cm de una superficie plana y circular de 5 cm de diámetro.

Se tapó la salida inferior del embudo y se llenó con 100 g de la mezcla, luego se abrió la salida del embudo, dejando caer libremente la mezcla sobre la superficie circular; donde el polvo es agitado a 25 rpm dentro del cono, el equipo mide altura del cono formado por la mezcla, para hallar el ángulo de reposo, luego emite el reporte.

r: es el radio del cono formado que es una constante 3cm

h: es la altura del cono formado

Se analizaron cada uno de los componentes de las fórmulas y la mezcla final.

4.5. Procedimiento de Manufactura

4.5.1. Condiciones ambientales de fabricación

A. Temperatura de ambiente: 19 °C – 25 °C

B. Humedad del ambiente: No mayor de 70%.

4.5.2. Cantidad de tabletas fabricadas por piloto

Para cada lote piloto se tomaron en cuenta la capacidad mínima de los equipos a emplear y la escalabilidad de ellos con los equipos de planta, en la tabla 12 se detalla la cantidad de tabletas por cada lote piloto.

Tabla 12. Unidades fabricadas por cada lote piloto.

Primer piloto	Segundo piloto	Tercer piloto
15841 Tabletas	15841 Tabletas	15841 Tabletas

4.5.3. Procedencia de materia prima en formulación

Tabla 13. Procedencia de las materias primas utilizadas en cada piloto.

COMPONENTES DEL NUCLEO					
DESCRIPCIÓN	PROVEEDOR	FABRICANTE	1º PILOTO	2º PILOTO	3º PILOTO
Claritromicina	DVA Health	Nexchem Pharmaceutical	✓	✓	✓
Povidona K-30	RLC Representaciones Químicas	BASF	✓	✓	✓
Croscarmelosa Sódica	Blanver Farmoquímica	Blanver	✓	✓	✓
Dióxido de silicio coloidal	Droguería Ricardo Cespedes	Cabot	✓	✓	✓
Estearato de magnesio	Inverandina de Servicios	Hangzhou Zhongbao Import	✓	✓	✓
Celulosa microcristalina tipo 200LM	Química Suiza	FMC	✓	✓	✓

COMPONENTES DE LA RECUBIERTA					
DESCRIPCIÓN	PROVEEDOR	FABRICANTE	1º PILOTO	2º PILOTO	3º PILOTO
Hidroxipropilmetilcelulosa	Farma Internacional	The Down Chemicals Company	✓	✓	✓
Laca amarillo FD&C Nº 6	Farma Internacional	Sensient USA	✓	✓	✓
Laca amarillo FD&C Nº 10	Farma Internacional	Dow Colorcon USA	✓	✓	✓
Dióxido de titanio	Droguería Ricardo Cespedes	Kronos Internacional	✓	✓	✓
Propilenglicol	Químicos Goycochea	BASF	✓	✓	✓
Polietilenglicol 6000	Mathiesen Peru	Polioles SA	✓	✓	✓
Alcohol etílico	F.Y.A. Representaciones	Cartavio	✓	✓	✓

4.5.4. Diagrama del proceso de Manufactura

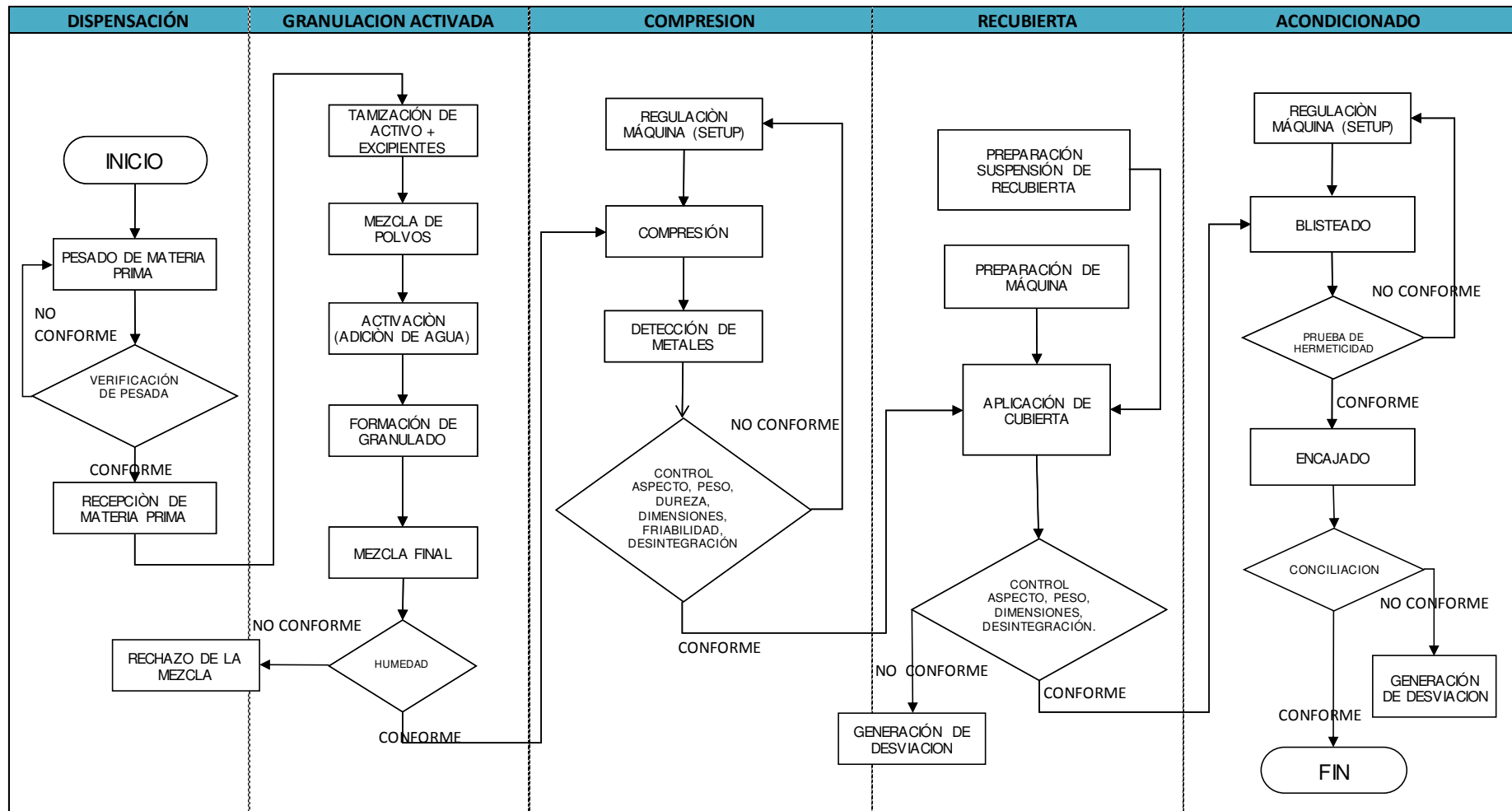


Figura 3. Diagrama del Proceso de Manufactura de Claritromicina 500 mg Tabletas Recubiertas. Diseño propio.

4.5.5. Caracterización del proceso de fabricación

Tabla 14. Caracterización del proceso de fabricación de los pilotos de la fórmula seleccionada.

Nº	ETAPA	INSUMOS	CANTIDAD	DESCRIPCIÓN	PILOTO 1	PILOTO 2	PILOTO 3
1	Mezcla	Claritromicina	7.9232 Kg	Tamizar los excipientes por malla N° 20 (850 um), recibirlos en una bolsa de polietileno para luego incorporarlos al Turbomezclador y mezclar durante 5 minutos.	Según guía de fabricación	Según guía de fabricación	Según guía de fabricación
		Celulosa microcriatalina tipo 200LM	0.9216 Kg				
		Povidona K-30	0.6912 Kg				
2	Granulación Activada	Agua Purificada	0.3072 Kg	Adicionar Agua Purificada lentamente al turbomezclador y granular durante 2 minutos.	Según guía de fabricación	Según guía de fabricación	Según guía de fabricación
3	Absorción	Celulosa microcriatalina tipo 200LM	2.1504 Kg	Tamizar los excipientes por malla N° 20 (850 um), recibirlos en una bolsa de polietileno para luego incorporarlos al Turbomezclador y mezclar durante 5 minutos.	Según guía de fabricación	Según guía de fabricación	Según guía de fabricación
		Dióxido de silicio coloidal	0.1024 Kg				
4	Mezcla	Croscarmelosa Sódica	0.4224 Kg	Tamizar por malla N° 20 (850 um). Luego adicionar al turbomezclador y mezclar durante 5 minutos.	Según guía de fabricación	Según guía de fabricación	Según guía de fabricación
5	Lubricado	Estearato de magnesio	0.1280 Kg	Tamizar los excipientes por malla N° 30 (600 um), recibirlos en una bolsa de polietileno para luego incorporarlos al Turbomezclador y mezclar durante 2 minutos.	Según guía de fabricación	Según guía de fabricación	Según guía de fabricación
		Dióxido de silicio coloidal	0.1536 Kg				

Especificación de Humedad: 3.0 - 5.0%

OBSERVACIÓN	
Humedad Obtenida P1: 3.55	Conforme
Humedad Obtenida P2: 3.60	Conforme
Humedad Obtenida P3: 3.58	Conforme

Para determinar la humedad se tomaron 03 muestras de los siguientes puntos: superficie, medio y fondo en 3 partes del Turbomezclador; cada muestra de aproximadamente de 2,0 g (formando una mezcla).

4.5.6. Caracterización del proceso de Compresión

Tabla 15. Caracterización del proceso de Compresión de los pilotos de la fórmula seleccionada.

ETAPA	DESCRIPCIÓN	1° PILOTO	2° PILOTO	3° PILOTO	OBSERVACIÓN
Compresión	Armado de la Tableteadora Riva con desempolvador y detectores de metales en línea. Punzones superiores: Cóncavos Oblongos de 19.0 mm x 8.80 mm, con ranura. Punzones inferiores: Cóncavos Oblongos de 19.0 mm x 8.80 mm, sin ranura. Se programa y regula el equipo considerando los parámetros de compresión y las especificaciones del producto.	Se comenzó con la calibración de peso llegando al peso promedio 810.0 mg. Se reguló con una dureza de 16.0 a 18.0 kp. No se observa pegado en los punzones por parte del granulado. El granulado mantiene una buena fluidez y se comprime con pesos uniformes durante todo el proceso. Se solicitó análisis de Valoración, Disolución y UUD del tableteado total.	Se comenzó con la calibración de peso llegando al peso promedio 809.9 mg. Se reguló con una dureza de 16.0 a 17.9 kp. No se observa pegado en los punzones por parte del granulado. El granulado mantiene una buena fluidez y se comprime con pesos uniformes durante todo el proceso. Se solicitó análisis de Valoración, Disolución y UUD del tableteado total.	Se comenzó con la calibración de peso llegando al peso promedio 809.2 mg. Se reguló con una dureza de 16.0 a 17.9 kp. No se observa pegado en los punzones por parte del granulado. El granulado mantiene una buena fluidez y se comprime con pesos uniformes durante el proceso. Se solicitó análisis de Valoración, Disolución y UUD del tableteado total.	Comportamiento conforme durante todo el proceso de compresión.

Se procedió a realizar los respectivos controles durante el proceso de compresión (Anexo 5) así como a enviar a análisis de Valoración, Disolución y UUD a los tres pilotos, al final del proceso, obteniendo resultados conformes (Anexo 3).

4.5.6.1. Controles en proceso de compresión

Aspecto

Método: Inspección visual.

Procedimiento:

Se tomaron muestras de 50⁽ⁱⁱⁱ⁾ tabletas de la máquina tableteadora en operación al inicio, medio y final del proceso; se observaron visualmente cada tableta muestreada sobre fondo blanco y luz blanca. Se anotan los defectos encontrados si los hubiera.

Clasificación de defectos:

Defectos críticos. Presencia de partículas metálicas en su superficie, presencia de puntos negros mayores a 1mm.

Defectos mayores: comprimidos rotos, laminados, con bordes defectuosos, muy frágiles.

Defectos menores: comprimidos con ligero desgaste en el borde, con ligera porosidad en su superficie.

Uniformidad de peso

Procedimiento:

Se tomaron muestras de 20⁽ⁱⁱⁱ⁾ tabletas de la máquina tableteadora en operación, con ayuda de una pinza metálica se pesaron individualmente en la balanza analítica.

La frecuencia de muestreo para cada piloto fue cada 15 minutos y registró cada hora.

Dureza <1217>

Procedimiento:

Se tomaron muestras de 20⁽ⁱⁱⁱ⁾ tabletas de la máquina tableteadora en operación; con ayuda de una pinza metálica se colocaron en el durómetro, se midió la fuerza requerida para romper la tableta, se calculó la media y registró ⁽⁵³⁾.

ⁱⁱⁱ El tamaño de muestra (n) para 15841 tabletas es de 51 tabletas considerando un intervalo de confianza (a): 95%, un Za: 1.645 y un error (d): 0.05.

La frecuencia de muestreo para cada piloto fue cada 15 minutos y registró cada hora.

Friabilidad <1216> ⁽⁵⁴⁾

Procedimiento:

Se tomaron muestras al inicio, medio y final del proceso, la cantidad de 10 tabletas las cuales fueron desempolvadas cuidadosamente antes de llevar a cabo la prueba. Se pesaron las tabletas.

La friabilidad se determinó a 25 rpm durante 4 minutos en el friabilizador según USP 37. Con una pinza se retiraron las tabletas del equipo, libres de polvo.

El resultado no debe ser mayor de 1%.

$$Friabilidad (\%) = \frac{(P_i - P_f)}{P_i} \times 100$$

Donde:

Pi: Peso inicial de las tabletas

Pf: Peso final después del rodamiento de las tabletas

Desintegración <701> ⁽⁵⁵⁾

Procedimiento:

Se tomaron muestras de 06 tabletas de la máquina tableteadora en operación al inicio y al final del proceso de compresión, las cuales se colocaron en las canastillas del equipo de desintegración según lo establecido en USP 37. Se registraron los tiempos obtenidos.

4.5.7. Caracterización del proceso de Recubrimiento

Tabla 16. Preparación de la suspensión de los pilotos para la fórmula seleccionada.

Nº	ETAPA	INSUMOS	CANTIDAD	DESCRIPCIÓN	1° PILOTO	2° PILOTO	3° PILOTO	OBSERVACIÓN
1	Preparación de la Base de Recubrimiento (A)	Alcohol etílico	4.7900 Kg	En un recipiente de acero inoxidable adicionar los siguientes excipientes y homogeneizar por 30 minutos.	Según guía de fabricación	Según guía de fabricación	Según guía de fabricación	Conforme
		Hidroxipropilmetilcelulosa 15 Cps	0.2160 Kg					
		Propilenglicol	0.0510 Kg					
2	Preparación de la Suspensión Colorante (B)	Agua purificada	4.7900 Kg	En un molino coloidal adicionar los siguientes excipientes y homogeneizar por 10 minutos.	Según guía de fabricación	Según guía de fabricación	Según guía de fabricación	Conforme
		Dióxido de titanio	0.1150 Kg					
		Laca amarillo FD&C Nº 10	1.6000 g					
		Laca amarillo FD&C Nº 6	0.4000 g					
		Polietilenglicol 6000	0.0360 Kg					
3	Preparación de la Suspensión de Recubrimiento	(A) y (B)	NA	Incorporar (B) en (A) y homogeneizar por 10 minutos.	Según guía de fabricación	Según guía de fabricación	Según guía de fabricación	Conforme

Tabla 17. Aplicación de la recubierta y parámetros de desempeño de los pilotos en la fórmula seleccionada.

ETAPA	DESCRIPCIÓN	1° PILOTO	2° PILOTO	3° PILOTO	OBSERVACIÓN
Aplicación de Recubierta	Se colocaron los núcleos en el Bombo de Recubrimiento Hi-Coater. Se programa y regula el equipo considerando los parámetros de recubrimiento y las especificaciones del producto.	Se comenzó con el recubrimiento de los núcleos según los parámetros indicados en la guía de fabricación llegando a un peso promedio adecuado de 829,4 mg. No se observa problemas de pegado, arrugado, descascarado, cráteres, rotura entre otros durante el proceso de recubrimiento. Se envía a análisis de Valoración, Disolución y UUD.	Se comenzó con el recubrimiento de los núcleos según los parámetros indicados en la guía de fabricación llegando a un peso promedio adecuado de 829,5 mg. No se observa problemas de pegado, arrugado, descascarado, cráteres, rotura entre otros durante el proceso de recubrimiento. Se envía a análisis de Valoración, Disolución y UUD.	Se comenzó con el recubrimiento de los núcleos según los parámetros indicados en la guía de fabricación llegando a un peso promedio adecuado de 829,3 mg. No se observa problemas de pegado, arrugado, descascarado, cráteres, rotura entre otros durante el proceso de recubrimiento. Se envía a análisis de Valoración, Disolución y UUD.	Comportamiento conforme durante todo el proceso de recubrimiento.

Parámetros de desempeño proceso de Recubrimiento	Especificación	FORMULAS %		
		P1	P2	P3
Velocidad del Bombo	> 5rpm	8 rpm	8 rpm	8 rpm
Desintegración	≤ 15 minutos	7.8 min.	7.7 min	7.3 min
Variación de Peso	DSR < 1.5%	0.07%	0.11%	0.11%

Se procedió a realizar los respectivos controles durante el proceso de recubrimiento (Anexo 5) así como a enviar a análisis de Valoración, Disolución y UUD a los tres pilotos, al final del proceso, obteniendo resultados conformes (Anexo 4).

4.5.8. Caracterización del proceso de Acondicionado

Tabla 18. Caracterización del proceso de Acondicionado de los pilotos de la fórmula seleccionada.

Nº	ETAPA	INSUMOS	CANTIDAD		DESCRIPCIÓN	1º PILOTO	2º PILOTO	3º PILOTO	OBSERVACIÓN
1	Blisteado	Aluminio Blist. 93 mm	0.2100	Kg	Se blisteó aproximadamente 1500 tabletas recubiertas en cada uno de los materiales indicados en la Blistera IMA. La temperatura de formado fue 120°C y la de sellado fue de 180 °C. Se codificaron los blisters indicando: "Claritromicina 500 mg Tab. Rec.", el número del piloto, el material de empaque usado y el texto: "Muestra para estabilidad".	Se blisteó sin problemas según guía de acondicionado.	Se blisteó sin problemas según guía de acondicionado.	Se blisteó sin problemas según guía de acondicionado.	Conforme
		Cinta PVDC Ambar 99 mm	0.7500	Kg					
		Cinta PVDC Cristal 99 mm	0.7500	Kg					

Se procedió a enviar a estabilidad acelerada y a largo plazo a los 3 pilotos desarrollados (Anexo 6 y 7).

4.6. Perfil de Disolución

1. Proceder a adicionar 900 mL de medio en cada vaso del Disolutor.
2. Con el medio a 37°C colocar una tableta del piloto de Claritromicina 500 mg Tabletas Recubiertas en cada vaso (12 tabletas) e iniciar el tiempo del perfil.
3. Se muestrea con una jeringa 10 mL de cada vaso y se repone 10 mL del medio (muestro a los 5, 10, 15, 20, 30 y 45 minutos).
4. Proceder a filtrar la muestra por papel filtro whatman N° 42.
5. Pipetear 6 mL y diluir con fase móvil hasta llegar 25 mL (la misma concentración del estándar).

PREPARACIÓN DEL ESTANDAR	PREPARACIÓN DE LA MUESTRA
a. Pesar 26.3 mg de Claritromicina. b. Adicionar a una fiola de 25 mL y enrasar con fase móvil. c. Tomar 6 mL del paso (b) y adicionar a otra fiola de 25 mL. d. Enrasar la fiola de 25 mL con fase móvil.	a. Tomar la muestra de 10 mL del vaso del disolutor y filtrar con papel watman. b. Del paso (a) tomar 6 mL y adicionarlo a una fiola de 25 mL. c. Enrasar la fiola de 25 mL con fase móvil.

6. Filtrar y colocar en los viales para proceder a realizar las lecturas en el HPLC ⁽³⁹⁾.
7. Repetir del paso 1 al 6 para cada medio (Ácido clorhídrico 0,1 N, Buffer acetato pH 4,5 y Buffer fosfato pH 6,8).

V. RESULTADOS

5.1. Morfología Cristalina del Principio activo

Especificación: Cristales columnares.

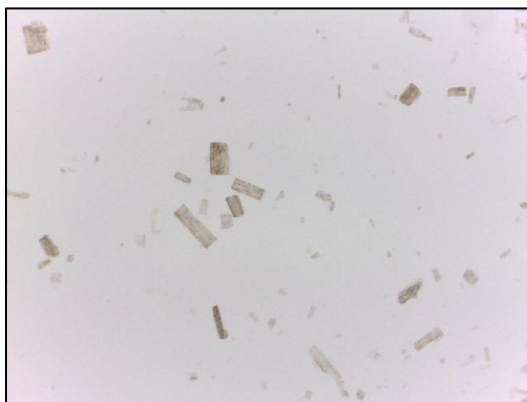


Figura 4. Foto de cristales columnares de Claritromicina a 10X con aceite de inmersión.

5.2. Termograma Calorimétrico del principio activo

Especificación: 210 °C – 240 °C

Resultado: 230 °C (Resultado conforme a lo indicado por el fabricante)

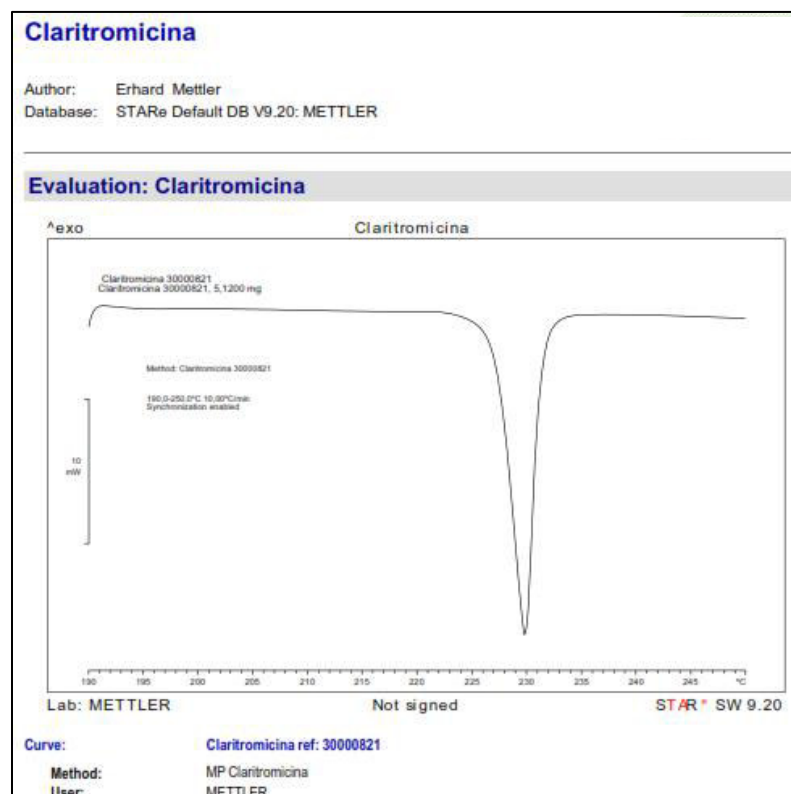


Figura 5. Termograma del Calorímetro Diferencial de Barrido (punto de fusión).

5.3. Distribución granulométrica

En la tabla 19 se puede evidenciar la distribución granulométrica de la Claritromicina donde predomina el tamaño de partícula de mayor a 75 micras (76,99%).

Tabla 19. Distribución granulométrica de Claritromicina.

Tamaño de Apertura (μm)	Peso del Tamiz (g)		Cálculos		
	Tamiz Vacío (T _o)	Tamiz con polvo (T _f)	Masa Retenida (g) (T _f - T _o)	Porcentaje de Retención de polvo	Promedio de Retención de polvo
850	311.240	311.240	0.000	0.00%	0.00%
	311.240	311.240	0.000	0.00%	
600	296.920	296.920	0.000	0.00%	0.00%
	296.920	296.920	0.000	0.00%	
425	282.290	282.290	0.000	0.00%	0.00%
	282.290	282.290	0.000	0.00%	
250	277.720	278.200	0.480	1.88%	1.88%
	277.720	278.200	0.480	1.88%	
150	251.800	258.500	6.700	26.24%	26.22%
	251.800	258.500	6.700	26.20%	
75	242.780	255.250	12.470	48.84%	48.86%
	242.780	255.280	12.500	48.89%	
Menor a 75	359.580	365.460	5.880	23.03%	23.03%
	359.580	365.470	5.890	23.03%	

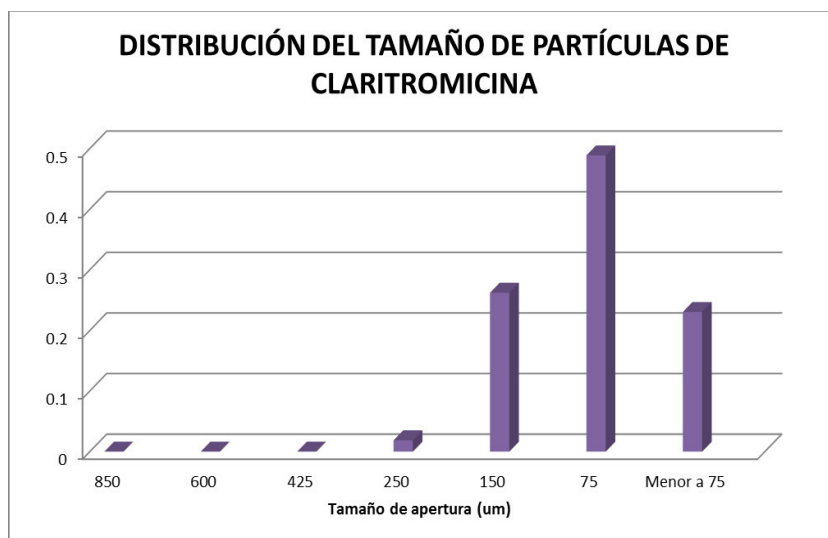


Figura 6. Gráfica de la Distribución Granulométrica de Claritromicina.

En la tabla 20 se puede evidenciar la distribución granulométrica de Povidona k-30 donde predomina el tamaño de partícula de mayor a 75 micras (79,23%).

Tabla 20. Distribución granulométrica de Povidona k-30.

Tamaño de Apertura (μm)	Peso del Tamiz (g)		Cálculos		
	Tamiz Vacío (T ₀)	Tamiz con polvo (T _f)	Masa Retenida (g) (T _f - T ₀)	Porcentaje de Retención de polvo	Promedio de Retención de polvo
850	311.240	311.340	0.100	0.38%	0.37%
	311.240	311.335	0.095	0.37%	
600	296.920	297.105	0.185	0.70%	0.71%
	296.920	297.106	0.186	0.72%	
425	282.290	282.486	0.196	0.74%	0.75%
	282.290	282.484	0.194	0.75%	
250	277.720	278.064	0.344	1.31%	1.31%
	277.720	278.060	0.340	1.31%	
150	251.800	255.051	3.251	12.36%	12.36%
	251.800	255.013	3.213	12.36%	
75	242.780	259.549	16.769	63.74%	63.74%
	242.780	259.352	16.572	63.74%	
Menor a 75	359.580	365.045	5.465	20.77%	20.77%
	359.580	364.980	5.400	20.77%	

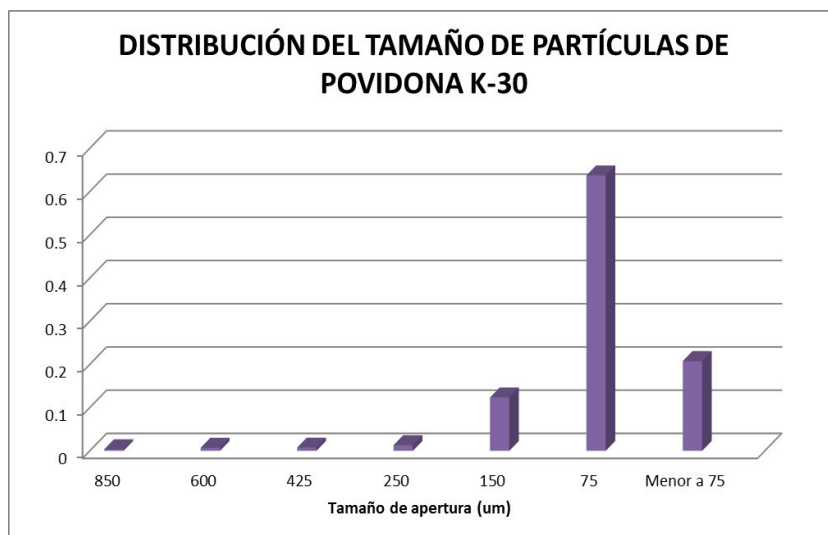


Figura 7. Gráfica de la Distribución Granulométrica de Povidona K-30.

En la tabla 21 se puede evidenciar la distribución granulométrica de Croscarmelosa Sódica donde predomina el tamaño de partícula de menor a 75 micras (95,16%).

Tabla 21. Distribución granulométrica de Croscarmelosa Sódica.

Tamaño de Apertura (μm)	Peso del Tamiz (g)		Cálculos		
	Tamiz Vacio (T _o)	Tamiz con polvo (T _i)	Masa Retenida (g) (T _i - T _o)	Porcentaje de Retención de polvo	Promedio de Retención de polvo
850	311.240	311.240	0.000	0.00%	0.00%
	311.240	311.240	0.000	0.00%	
600	296.920	296.920	0.000	0.00%	0.00%
	296.920	296.920	0.000	0.00%	
425	282.290	282.340	0.050	0.20%	0.20%
	282.290	282.342	0.052	0.21%	
250	277.720	277.795	0.075	0.30%	0.30%
	277.720	277.796	0.076	0.30%	
150	251.800	251.894	0.094	0.37%	0.37%
	251.800	251.892	0.092	0.36%	
75	242.780	243.788	1.008	3.98%	3.98%
	242.780	243.786	1.006	3.98%	
Menor a 75	359.580	383.703	24.123	95.16%	95.16%
	359.580	383.654	24.074	95.15%	

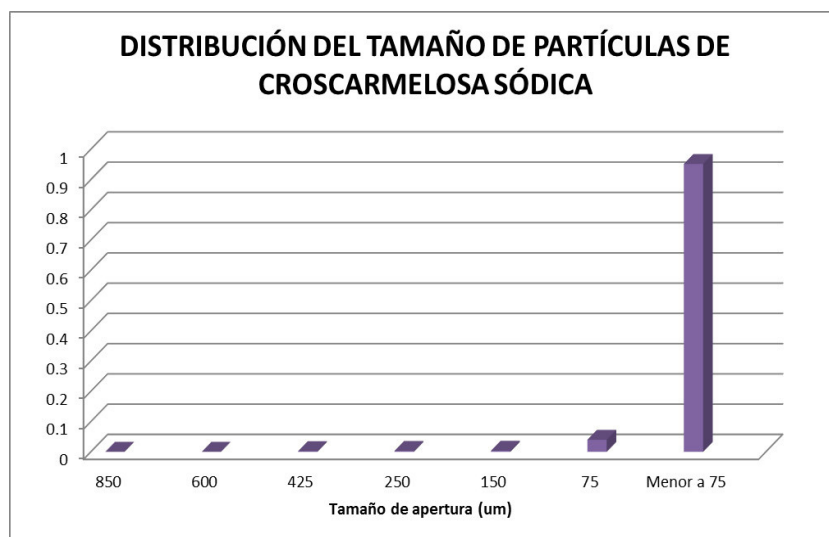


Figura 8. Gráfica de la Distribución Granulométrica de Croscarmelosa Sódica.

En la tabla 22 se puede evidenciar la distribución granulométrica de Dióxido de Silicio Coloidal donde predomina el tamaño de partícula de mayor a 75 micras (99,93%).

Tabla 22. Distribución granulométrica de Dióxido de Silicio Coloidal.

Tamaño de Apertura (μm)	Peso del Tamiz (g)		Cálculos		
	Tamiz Vacío (T _o)	Tamiz con polvo (T _i)	Masa Retenida (g) (T _i - T _o)	Porcentaje de Retención de polvo	Promedio de Retención de polvo
850	311.240	316.268	5.028	19.77%	19.77%
	311.240	316.248	5.008	19.77%	
600	296.920	301.930	5.010	19.70%	19.70%
	296.920	301.910	4.990	19.69%	
425	282.290	285.480	3.190	12.54%	12.54%
	282.290	285.467	3.177	12.54%	
250	277.720	281.125	3.405	13.39%	13.39%
	277.720	281.112	3.392	13.39%	
150	251.800	255.909	4.109	16.15%	16.15%
	251.800	255.893	4.093	16.15%	
75	242.780	247.457	4.677	18.39%	18.39%
	242.780	247.439	4.659	18.39%	
Menor a 75	359.580	359.598	0.018	0.07%	0.07%
	359.580	359.598	0.018	0.07%	

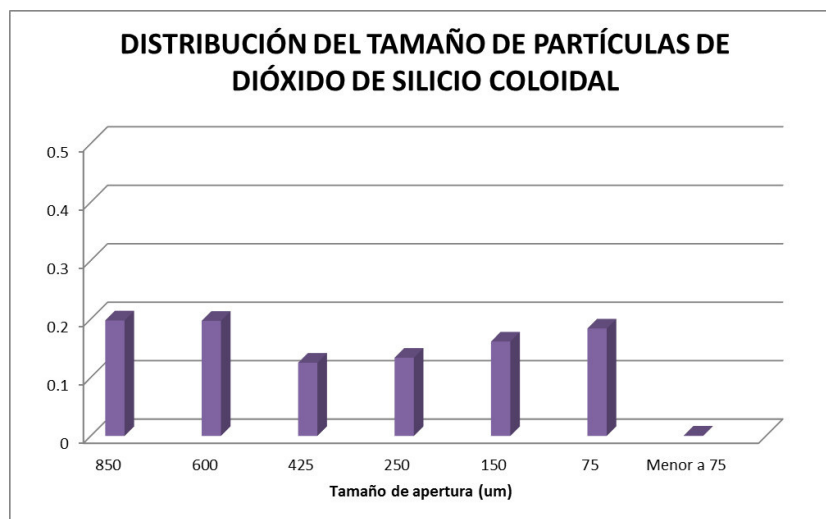


Figura 9. Gráfica de la Distribución Granulométrica de Dióxido de Silicio Coloidal.

En la tabla 23 se puede evidenciar la distribución granulométrica de Estearato de Magnesio donde predomina el tamaño de partícula de menor a 150 micras (61,30%).

Tabla 23. Distribución granulométrica de Estearato de Magnesio.

Tamaño de Apertura (μm)	Peso del Tamiz (g)		Cálculos		
	Tamiz Vacío (T ₀)	Tamiz con polvo (T _f)	Masa Retenida (g) (T _f - T ₀)	Porcentaje de Retención de polvo	Promedio de Retención de polvo
850	311.240	311.240	0.000	0.00%	0.00%
	311.240	311.240	0.000	0.00%	
600	296.920	297.657	0.737	2.90%	2.90%
	296.920	297.655	0.735	2.90%	
425	282.290	283.382	1.092	4.30%	4.30%
	282.290	283.380	1.090	4.30%	
250	277.720	278.990	1.270	5.00%	5.00%
	277.720	278.988	1.268	5.00%	
150	251.800	258.531	6.731	26.50%	26.50%
	251.800	258.518	6.718	26.50%	
75	242.780	249.841	7.061	27.80%	27.80%
	242.780	249.827	7.047	27.80%	
Menor a 75	359.580	368.089	8.509	33.50%	33.50%
	359.580	368.072	8.492	33.50%	

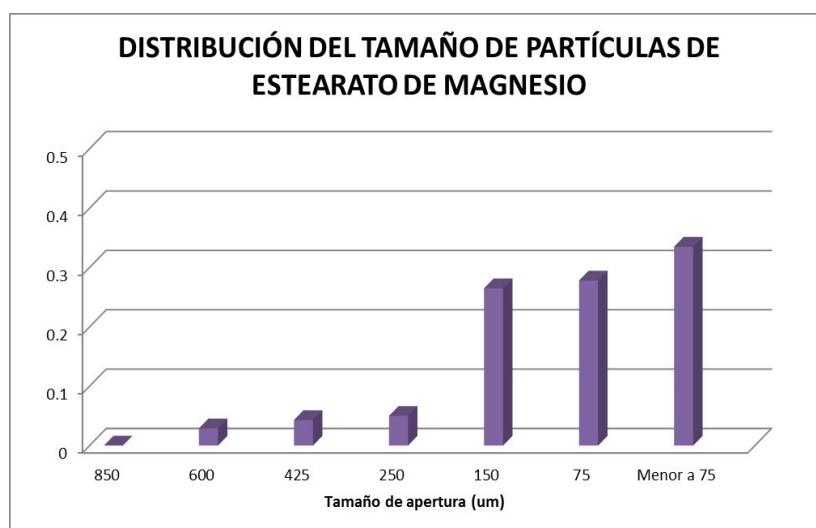


Figura 10. Gráfica de la Distribución Granulométrica de Estearato de Magnesio.

En la tabla 24 se puede evidenciar la distribución granulométrica de Celulosa Microcristalina tipo 200 LM donde predomina el tamaño de partícula de mayor a 75 micras (91,19%).

Tabla 24. Distribución granulométrica de Celulosa Microcristalina tipo 200 LM.

Tamaño de Apertura (μm)	Peso del Tamiz (g)		Cálculos		
	Tamiz Vacío (T_0)	Tamiz con polvo (T_1)	Masa Retenida (g) ($T_1 - T_0$)	Porcentaje de Retención de polvo	Promedio de Retención de polvo
850	311.240	311.339	0.099	0.39%	0.39%
	311.240	311.339	0.099	0.39%	
600	296.920	296.959	0.039	0.15%	0.16%
	296.920	296.960	0.040	0.16%	
425	282.290	282.329	0.039	0.15%	0.16%
	282.290	282.330	0.040	0.16%	
250	277.720	282.137	4.417	17.46%	17.46%
	277.720	282.154	4.434	17.46%	
150	251.800	260.279	8.479	33.51%	33.51%
	251.800	260.313	8.513	33.52%	
75	242.780	252.779	9.999	39.52%	39.52%
	242.780	252.817	10.037	39.52%	
Menor a 75	359.580	361.808	2.228	8.81%	8.81%
	359.580	361.817	2.237	8.81%	

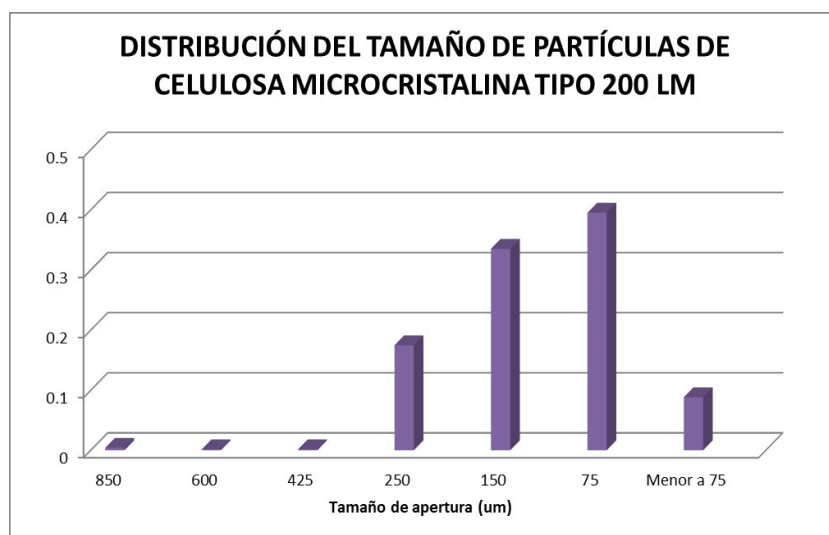


Figura 11. Gráfica de la Distribución Granulométrica de Celulosa Microcristalina tipo 200 LM.

En la tabla 25 se puede evidenciar la distribución granulométrica de Celulosa Microcristalina tipo 102 donde predomina el tamaño de partícula de mayor a 75 micras (64,56%).

Tabla 25. Distribución granulométrica de Celulosa Microcristalina tipo 102.

Tamaño de Apertura (μm)	Peso del Tamiz (g)		Cálculos		
	Tamiz Vacío (T ₀)	Tamiz con polvo (T _i)	Masa Retenida (g) (T _i - T ₀)	Porcentaje de Retención de polvo	Promedio de Retención de polvo
850	311.240	311.240	0.000	0.00%	0.00%
	311.240	311.240	0.000	0.00%	
600	296.920	296.956	0.036	0.14%	0.14%
	296.920	296.955	0.035	0.14%	
425	282.290	282.394	0.104	0.41%	0.41%
	282.290	282.394	0.104	0.41%	
250	277.720	278.182	0.462	1.82%	1.82%
	277.720	278.180	0.460	1.82%	
150	251.800	257.266	5.466	21.53%	21.53%
	251.800	257.247	5.447	21.54%	
75	242.780	253.103	10.323	40.66%	40.65%
	242.780	253.060	10.280	40.65%	
Menor a 75	359.580	368.579	8.999	35.44%	35.44%
	359.580	368.544	8.964	35.44%	

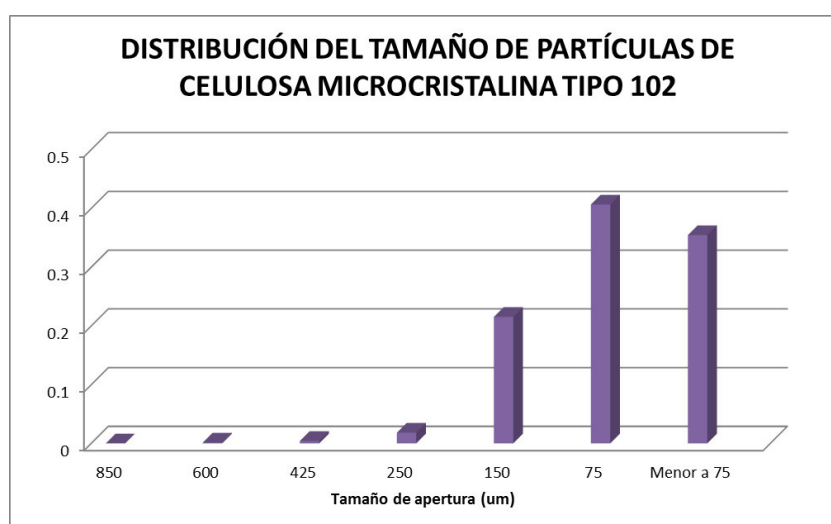


Figura 12. Gráfica de la Distribución Granulométrica de Celulosa Microcristalina tipo 102.

En la tabla 26 se puede evidenciar la distribución granulométrica de Lactosas monohidratada donde predomina el tamaño de partícula de mayor a 75 micras (76,55%).

Tabla 26. Distribución granulométrica de Lactosa Monohidratada.

Tamaño de Apertura (μm)	Peso del Tamiz (g)		Cálculos		
	Tamiz Vacío (T ₀)	Tamiz con polvo (T _f)	Masa Retenida (g) (T _f - T ₀)	Porcentaje de Retención de polvo	Promedio de Retención de polvo
850	311.240	314.164	2.924	11.70%	11.69%
	311.240	314.168	2.928	11.69%	
600	296.920	298.773	1.853	7.41%	7.41%
	296.920	298.777	1.857	7.41%	
425	282.290	283.983	1.693	6.77%	6.77%
	282.290	283.986	1.696	6.77%	
250	277.720	280.588	2.868	11.47%	11.48%
	277.720	280.596	2.876	11.48%	
150	251.800	255.898	4.098	16.39%	16.39%
	251.800	255.906	4.106	16.39%	
75	242.780	248.481	5.701	22.80%	22.80%
	242.780	248.492	5.712	22.80%	
Menor a 75	359.580	365.443	5.863	23.45%	23.45%
	359.580	365.455	5.875	23.45%	

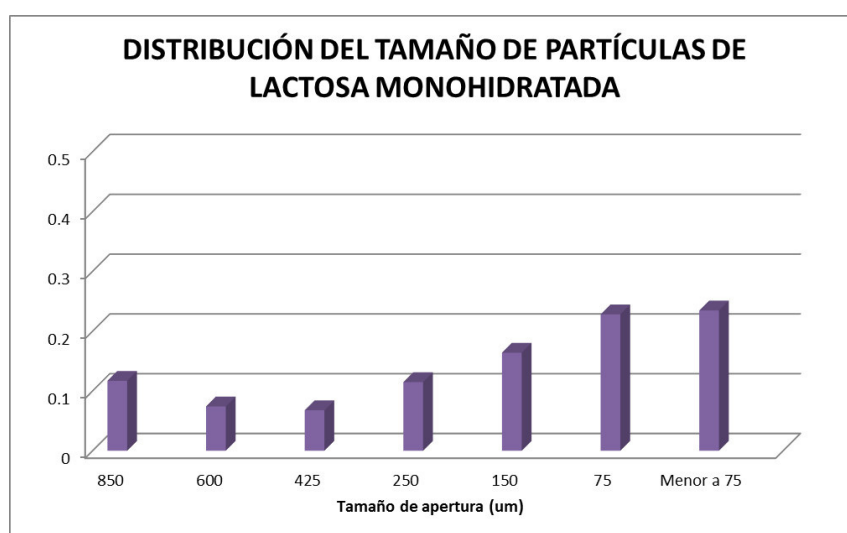


Figura 13. Gráfica de la Distribución Granulométrica de Lactosa Monohidratada.

En la tabla 27 se puede evidenciar la distribución granulométrica de la mezcla lubricada de la fórmula 1 donde predomina el tamaño de partícula de mayor a 75 micras (67,28%).

Tabla 27. Distribución granulométrica de Mezcla Lubricada – Fórmula 1.

Tamaño de Apertura (μm)	Peso del Tamiz (g)		Cálculos		
	Tamiz Vacío (T _o)	Tamiz con polvo (T _f)	Masa Retenida (g) (T _f - T _o)	Porcentaje de Retención de polvo	Promedio de Retención de polvo
850	311.240	311.385	0.145	0.58%	0.58%
	311.240	311.384	0.144	0.58%	
600	296.920	296.984	0.064	0.26%	0.26%
	296.920	296.984	0.064	0.26%	
425	282.290	282.706	0.416	1.68%	1.67%
	282.290	282.703	0.413	1.67%	
250	277.720	278.972	1.252	5.04%	5.04%
	277.720	278.967	1.247	5.04%	
150	251.800	255.331	3.531	14.22%	14.22%
	251.800	255.317	3.517	14.22%	
75	242.780	254.077	11.297	45.50%	45.50%
	242.780	254.032	11.252	45.50%	
Menor a 75	359.580	367.705	8.125	32.72%	32.72%
	359.580	367.673	8.093	32.73%	

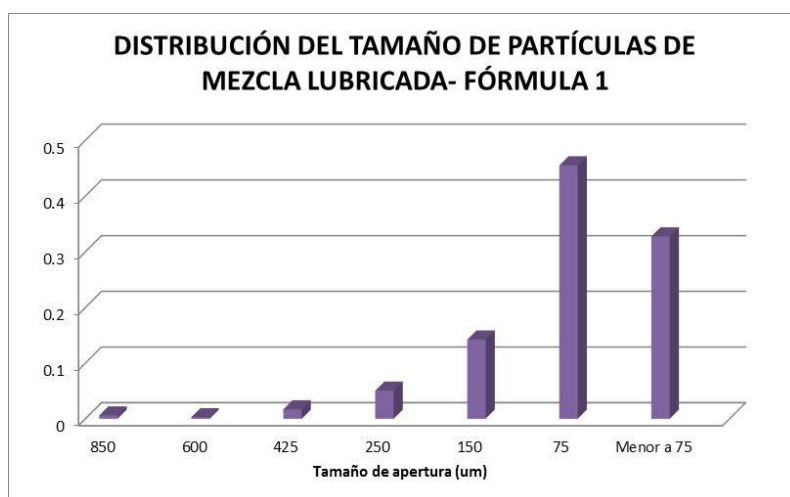


Figura 14. Gráfica de la Distribución Granulométrica de la Mezcla Lubricada – Fórmula 1.

En la tabla 28 se puede evidenciar la distribución granulométrica de la mezcla lubricada de la fórmula 2 donde predomina el tamaño de partícula de mayor a 75 micras (72,58%).

Tabla 28. Distribución granulométrica de Mezcla Lubricada – Fórmula 2.

Tamaño de Apertura (μm)	Peso del Tamiz (g)		Cálculos		
	Tamiz Vacío (T _o)	Tamiz con polvo (T _f)	Masa Retenida (g) (T _f - T _o)	Porcentaje de Retención de polvo	Promedio de Retención de polvo
850	311.240	311.494	0.254	1.02%	1.02%
	311.240	311.495	0.255	1.02%	
600	296.920	297.139	0.219	0.88%	0.88%
	296.920	297.140	0.220	0.88%	
425	282.290	282.484	0.194	0.78%	0.78%
	282.290	282.485	0.195	0.78%	
250	277.720	278.352	0.632	2.54%	2.54%
	277.720	278.355	0.635	2.54%	
150	251.800	257.517	5.717	22.96%	22.96%
	251.800	257.540	5.740	22.96%	
75	242.780	253.836	11.056	44.40%	44.40%
	242.780	253.880	11.100	44.40%	
Menor a 75	359.580	366.408	6.828	27.42%	27.42%
	359.580	366.435	6.855	27.42%	

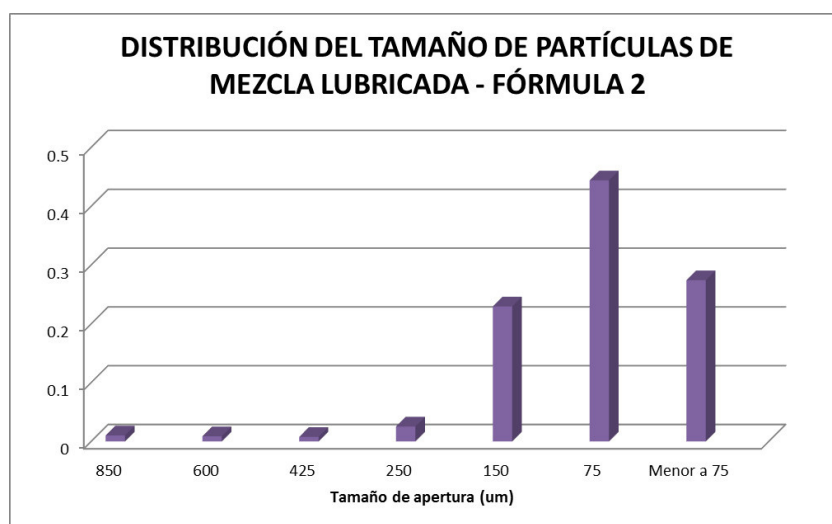


Figura 15. Gráfica de la Distribución Granulométrica de la Mezcla Lubricada – Fórmula 2.

En la tabla 29 se puede evidenciar la distribución granulométrica de la mezcla lubricada de la fórmula 3 donde predomina el tamaño de partícula de mayor a 75 micras (72,33%).

Tabla 29. Distribución granulométrica de Mezcla Lubricada – Fórmula 3.

Tamaño de Apertura (μm)	Peso del Tamiz (g)		Cálculos		
	Tamiz Vacío (T _o)	Tamiz con polvo (T _f)	Masa Retenida (g) (T _f - T _o)	Porcentaje de Retención de polvo	Promedio de Retención de polvo
850	311.240	311.439	0.199	0.79%	0.79%
	311.240	311.438	0.198	0.79%	
600	296.920	297.104	0.184	0.73%	0.73%
	296.920	297.103	0.183	0.73%	
425	282.290	282.454	0.164	0.65%	0.65%
	282.290	282.453	0.163	0.65%	
250	277.720	278.310	0.590	2.34%	2.34%
	277.720	278.307	0.587	2.34%	
150	251.800	257.614	5.814	23.07%	23.07%
	251.800	257.591	5.791	23.07%	
75	242.780	254.060	11.280	44.75%	44.76%
	242.780	254.015	11.235	44.76%	
Menor a 75	359.580	366.553	6.973	27.67%	27.67%
	359.580	366.525	6.945	27.67%	

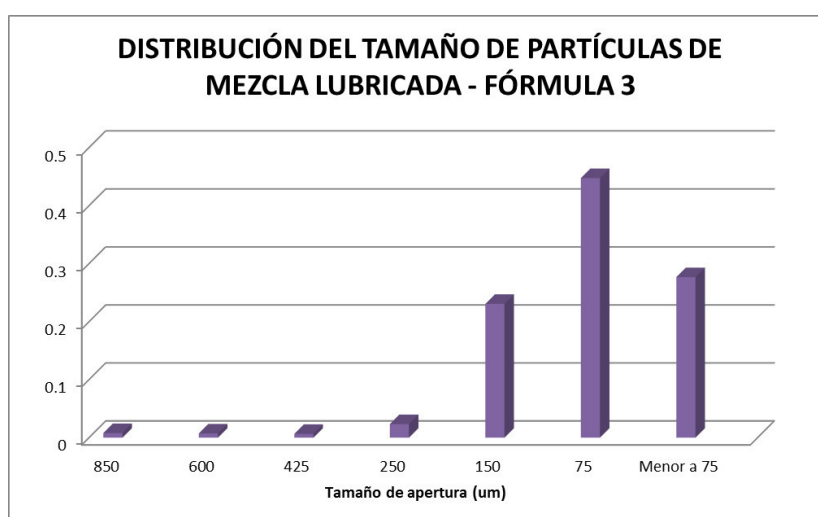


Figura 16. Gráfica de la Distribución Granulométrica de la Mezcla Lubricada – Fórmula 3.

5.4. Densidad aparente con compactación (DACC) y sin compactación (DASC). Compresibilidad e índice de Hausner.

Tabla 30. Resultados de las mediciones de DACC, DASC, Compresibilidad e índice de Hausner del principio activo y de cada excipiente de las formulaciones planteadas.

CLARITROMICINA	INDICACIONES	RESULTADO
DACC (g/mL)	Volumen entre 60 mL y 90 mL en la probeta graduada de 100 mL	0.700
DASC (g/mL)		0.530
COMPRESIBILIDAD (*)	$((DACC-DASC)/DCC)*100$	24.286% Aceptable
ÍNDICE DE HAUSNER (*)	DACC/DASC	1.321 Aceptable

POVIDONA K-30	INDICACIONES	RESULTADO
DACC (g/mL)	Volumen entre 60 mL y 90 mL en la probeta graduada de 100 mL	0.510
DASC (g/mL)		0.450
COMPRESIBILIDAD (*)	$((DACC-DASC)/DCC)*100$	11.765% Buena
ÍNDICE DE HAUSNER (*)	DACC/DASC	1.133 Buena

CROSCARMELOSA SÓDICA	INDICACIONES	RESULTADO
DACC (g/mL)	Volumen entre 60 mL y 90 mL en la probeta graduada de 100 mL	0.610
DASC (g/mL)		0.420
COMPRESIBILIDAD (*)	$((DACC-DASC)/DCC)*100$	31.148% Pobre
ÍNDICE DE HAUSNER (*)	DACC/DASC	1.452 Pobre

DIÓXIDO DE SILICIO COLOIDAL	INDICACIONES	RESULTADO
DACC (g/mL)	Volumen entre 60 mL y 90 mL en la probeta graduada de 100 mL	0.060
DASC (g/mL)		0.040
COMPRESIBILIDAD (*)	$((DACC-DASC)/DCC)*100$	33.333% Muy pobre
ÍNDICE DE HAUSNER (*)	DACC/DASC	1.500 Muy pobre

ESTEARATO DE MAGNESIO	INDICACIONES	RESULTADO
DACC (g/mL)	Volumen entre 60 mL y 90 mL en la probeta graduada de 100 mL	0.410
DASC (g/mL)		0.250
COMPRESIBILIDAD (*)	$((DACC-DASC)/DCC)*100$	39.024% Extremadamente pobre
ÍNDICE DE HAUSNER (*)	DACC/DASC	1.640 Extremadamente pobre

CELULOSA MICROCRISTALINA TIPO 200LM	INDICACIONES	RESULTADO
DACC (g/mL)	Volumen entre 60 mL y 90 mL en la probeta graduada de 100 mL	0.480
DASC (g/mL)		0.440
COMPRESIBILIDAD (*)	$((DACC-DASC)/DCC)*100$	8.333% Excelente
ÍNDICE DE HAUSNER (*)	DACC/DASC	1.091 Excelente

CELULOSA MICROCRISTALINA TIPO 102	INDICACIONES	RESULTADO
DACC (g/mL)	Volumen entre 60 mL y 90 mL en la probeta graduada de 100 mL	0.478
DASC (g/mL)		0.412
COMPRESIBILIDAD (*)	$((DACC-DASC)/DCC)*100$	13.808% Buena
ÍNDICE DE HAUSNER (*)	DACC/DASC	1.160 Buena

LACTOSA MONOHIDRATADA	INDICACIONES	RESULTADO
DACC (g/mL)	Volumen entre 60 mL y 90 mL en la probeta graduada de 100 mL	1.021
DASC (g/mL)		0.792
COMPRESIBILIDAD (*)	$((DACC-DASC)/DCC)*100$	22.429% Aceptable
ÍNDICE DE HAUSNER (*)	DACC/DASC	1.289 Aceptable

MEZCLA LUBRICADA - FÓRMULA 1	INDICACIONES	RESULTADO
DACC (g/mL)	Volumen entre 60 mL y 90 mL en la probeta graduada de 100 mL	0.589
DASC (g/mL)		0.511
COMPRESIBILIDAD (*)	$((DACC-DASC)/DCC)*100$	13.243% Buena
ÍNDICE DE HAUSNER (*)	DACC/DASC	1.153 Buena

MEZCLA LUBRICADA - FÓRMULA 2	INDICACIONES	RESULTADO
DACC (g/mL)	Volumen entre 60 mL y 90 mL en la probeta graduada de 100 mL	0.543
DASC (g/mL)		0.408
COMPRESIBILIDAD (*)	$((DACC-DASC)/DCC)*100$	24.862% Aceptable
ÍNDICE DE HAUSNER (*)	DACC/DASC	1.331 Aceptable

MEZCLA LUBRICADA - FÓRMULA 3	INDICACIONES	RESULTADO
DACC (g/mL)	Volumen entre 60 mL y 90 mL en la probeta graduada de 100 mL	0.590
DASC (g/mL)		0.450
COMPRESIBILIDAD (*)	$((DACC-DASC)/DCC)*100$	23.729% Aceptable
ÍNDICE DE HAUSNER (*)	DACC/DASC	1.311 Aceptable

(*) Resultados según Tabla 3. Escala de Fluidez.

Tabla 31. Resultados de las mediciones del ángulo de reposo de las 3 formulaciones preliminares.

MEZCLA LUBRICADA - FÓRMULA 1		INDICACIONES	RESULTADO
ÁNGULO DE REPOSO	28.000	100 G de muestra a 25 rpm en el Reómetro de polvos Pharma test PTG-S3	Excelente

MEZCLA LUBRICADA - FÓRMULA 2		INDICACIONES	RESULTADO
ÁNGULO DE REPOSO	38.000	100 G de muestra a 25 rpm en el Reómetro de polvos Pharma test PTG-S3	Adecuado – no se necesita ayuda

MEZCLA LUBRICADA - FÓRMULA 3		INDICACIONES	RESULTADO
ÁNGULO DE REPOSO	40.000	100 G de muestra a 25 rpm en el Reómetro de polvos Pharma test PTG-S3	Adecuado – no se necesita ayuda

5.5. Resultados de la etapa de fabricación de los pilotos oficiales

En la tabla 32 se detalla los criterios de aceptación en la fabricación de los 3 pilotos oficiales de Claritromicina 500 mg tabletas recubiertas.

Tabla 32. Resultados de la etapa de fabricación de los pilotos oficiales.

PRODUCTO INTERMEDIO	ATRIBUTO CRÍTICO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	PILOTO 1	PILOTO 2	PILOTO 3	OBSERVACIÓN	CONCLUSIÓN
Mezcla final	Aspecto	Gránulos homogéneos de color blanco a blanquecino	Cumple	Cumple	Cumple	Ninguna	Conforme
	Humedad	3,0 - 5,0%	3,55	3,60	3,58	Ninguna	Conforme

5.6. Resultados de los análisis del tableteo total (núcleo) de los pilotos oficiales

Resultados conformes (Anexo 3).

5.7. Resultado de los análisis de la tableta recubierta de los pilotos oficiales

Resultados conformes (Anexo 4).

5.8. Resultados de los controles en proceso de la etapa de tableteo y recubierta

Resultados conformes (Anexo 5).

5.9. Resultados de la estabilidad acelerada de los pilotos oficiales

Resultados conformes (Anexo 6).

5.10. Resultados de la estabilidad a largo plazo de los pilotos oficiales

Resultados conformes (Anexo 7).

5.11. Comportamiento de la Uniformidad de peso, Valoración y Disolución durante el estudio de estabilidad acelerada de los pilotos oficiales

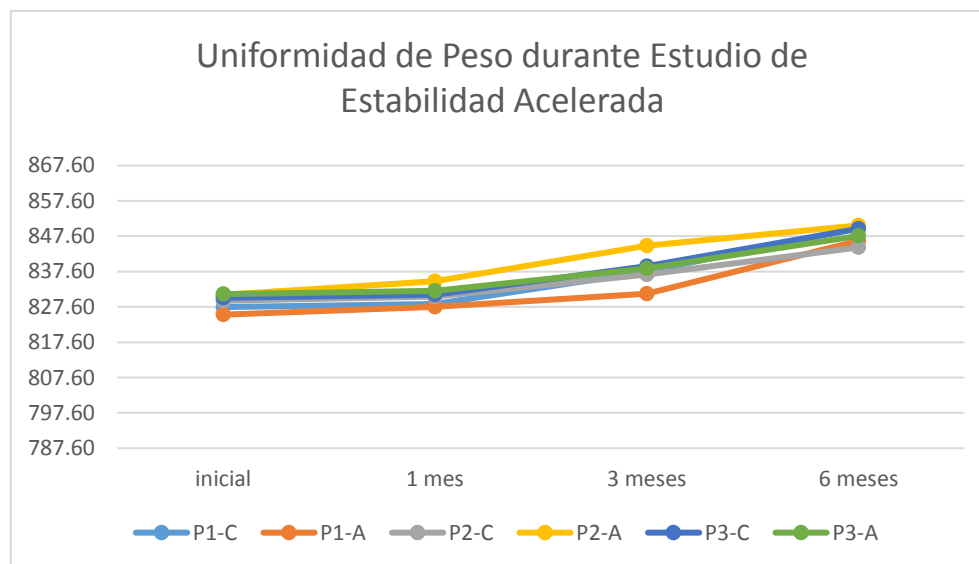


Figura 17. Gráfica del comportamiento de la Uniformidad de peso durante el estudio de estabilidad acelerada de los pilotos oficiales.

P1-C: Piloto 1 en empaque incoloro; P1-A: Piloto 1 en empaque ámbar; P2-C: Piloto 2 en empaque incoloro; P2-A: Piloto 2 en empaque ámbar; P3-C: Piloto 3 en empaque incoloro; P3-A: Piloto 3 en empaque ámbar.

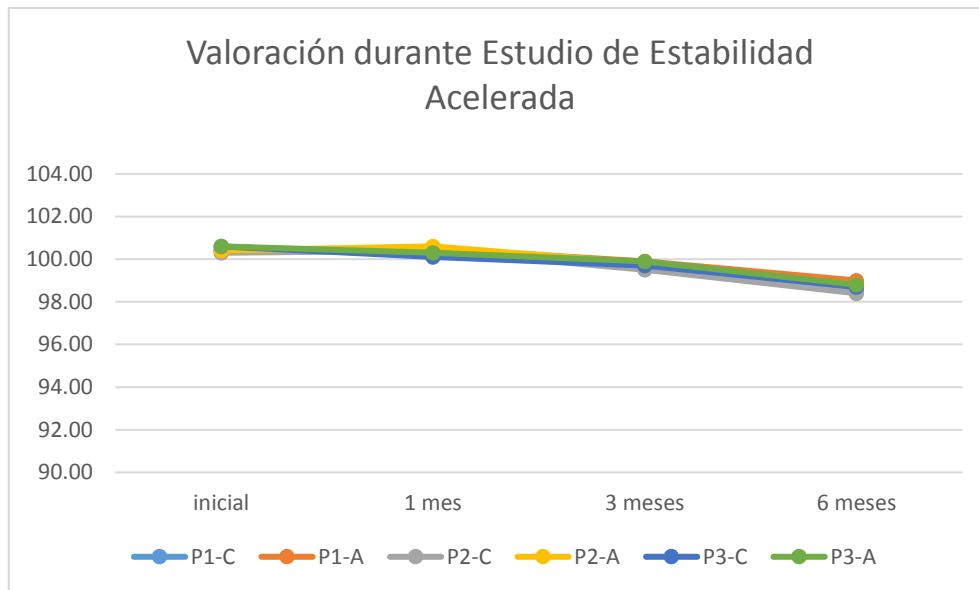


Figura 18. Gráfica del comportamiento de la Valoración durante el estudio de estabilidad acelerada de los pilotos oficiales.

P1-C: Piloto 1 en empaque incoloro; P1-A: Piloto 1 en empaque ámbar; P2-C: Piloto 2 en empaque incoloro; P2-A: Piloto 2 en empaque ámbar; P3-C: Piloto 3 en empaque incoloro; P3-A: Piloto 3 en empaque ámbar.

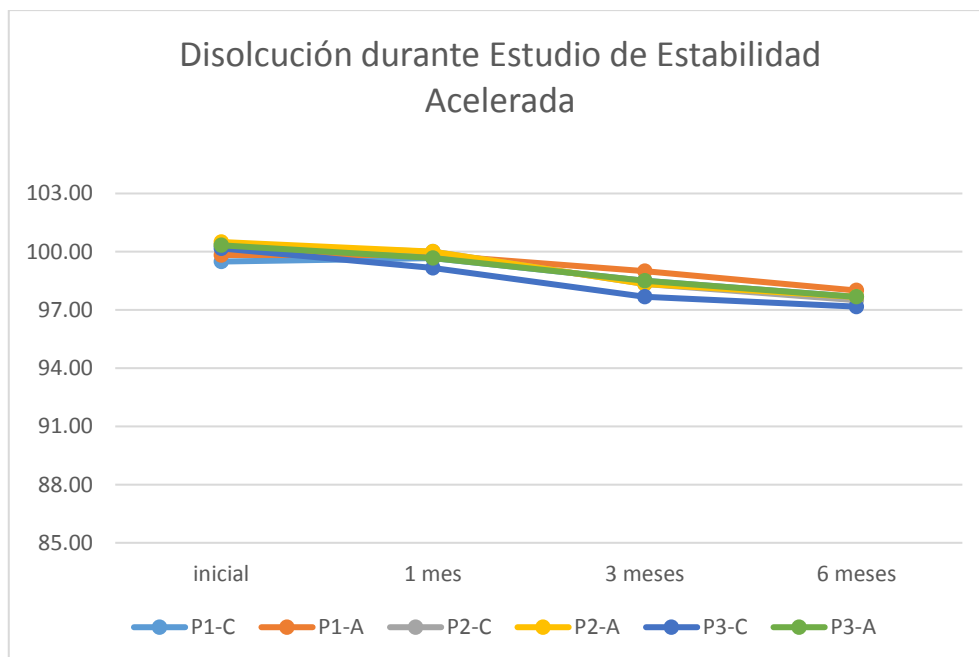


Figura 19. Gráfica del comportamiento de la Disolución durante el estudio de estabilidad acelerada de los pilotos oficiales.

P1-C: Piloto 1 en empaque incoloro; P1-A: Piloto 1 en empaque ámbar; P2-C: Piloto 2 en empaque incoloro; P2-A: Piloto 2 en empaque ámbar; P3-C: Piloto 3 en empaque incoloro; P3-A: Piloto 3 en empaque ámbar.

5.12. Resultados del Perfil de Disolución

Tabla 33. Comparación de perfiles de disolución de los 3 pilotos oficiales de Claritromicina 500 mg Tabletas Recubiertas a pH: 4.5.

% DE DISOLUCION - BUFFER ACETATO PH 4.5						
PRODUCTO	TIEMPO (min)					
	5	10	15	20	30	45
INNOVADOR (R)	86	96	98	99	101	101
PILOTO 1 (S)	83	93	97	98	100	101
PILOTO 2 (T)	83	93	98	100	101	101
PILOTO 3 (U)	85	92	97	99	99	101
(R-S)	3.00	3.00	1.00	1.00	1.00	0.00
(R-T)	3.00	3.00	0.00	1.00	0.00	0.00
(R-U)	1.00	4.00	1.00	0.00	2.00	0.00
(R-S)2	9.00	9.00	1.00	1.00	1.00	0.00
(R-T)2	9.00	9.00	0.00	1.00	0.00	0.00
(R-U)2	1.00	16.00	1.00	0.00	4.00	0.00

Tabla 34. Resultado del factor de similitud (f2) y factor de diferencia (f1) de los pilotos oficiales de Claritromicina 500 mg Tabletas Recubiertas a pH: 4.5.

Factor de Similitud (f2)

$\Sigma (R-S)^2$	21.00
$(\Sigma/6)+1$	4.50
$RAIZ ((\Sigma/6)+1)$	2.12
$[1/RAIZ ((\Sigma/6)+1)] * 100$	47.14
$\log\{[1/RAIZ ((\Sigma/6)+1)]\}$	1.67
f2 (Piloto 1)	83.67

$\Sigma (R-T)^2$	19.00
$(\Sigma/6)+1$	4.17
$RAIZ ((\Sigma/6)+1)$	2.04
$[1/RAIZ ((\Sigma/6)+1)] * 100$	48.99
$\log\{[1/RAIZ ((\Sigma/6)+1)]\}$	1.69
f2 (Piloto 2)	84.51

$\Sigma (R-U)^2$	22.00
$(\Sigma/6)+1$	4.67
$RAIZ ((\Sigma/6)+1)$	2.16
$[1/RAIZ ((\Sigma/6)+1)] * 100$	46.29
$\log\{[1/RAIZ ((\Sigma/6)+1)]\}$	1.67
f2 (Piloto 3)	83.27

Factor de Diferencia (f1)

$\Sigma (R-S)$	9.00
$\Sigma (R)$	581.00
$\Sigma (R-S) / \Sigma (R)$	0.02
f1 (Piloto 1)	1.55

$\Sigma (R-T)$	7.00
$\Sigma (R)$	581.00
$\Sigma (R-S) / \Sigma (R)$	0.01
f1 (Piloto 2)	1.20

$\Sigma (R-U)$	8.00
$\Sigma (R)$	581.00
$\Sigma (R-S) / \Sigma (R)$	0.01
f1 (Piloto 3)	1.38

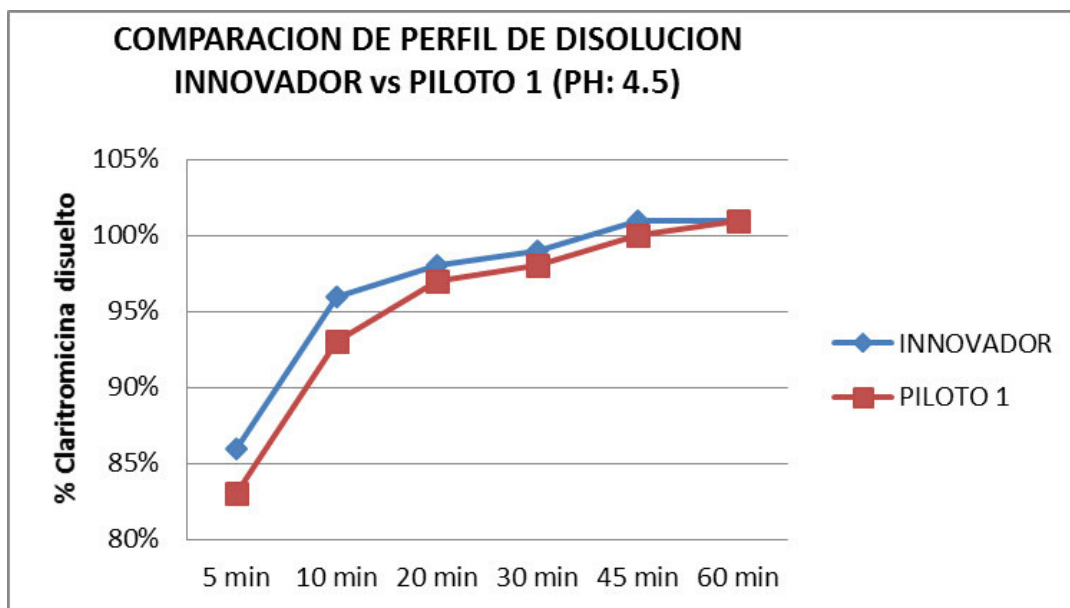


Figura 20. Gráfica de la comparación de perfiles de disolución piloto 1 de Claritromicina 500 mg vs Innovador a pH: 4.5.

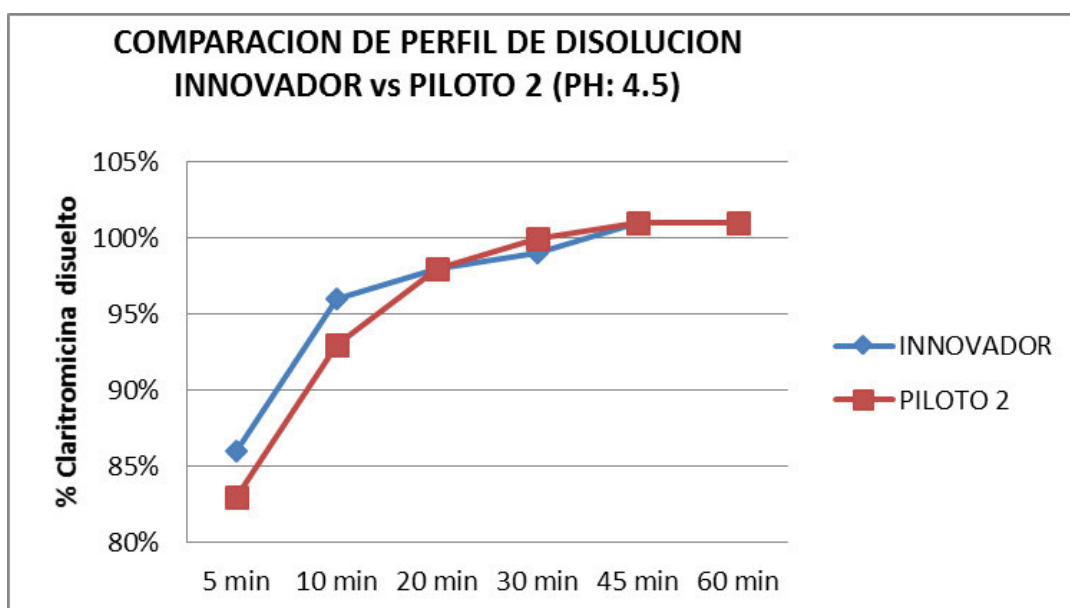


Figura 21. Gráfica de la comparación de perfiles de disolución piloto 2 de Claritromicina 500 mg vs Innovador a pH: 4.5.

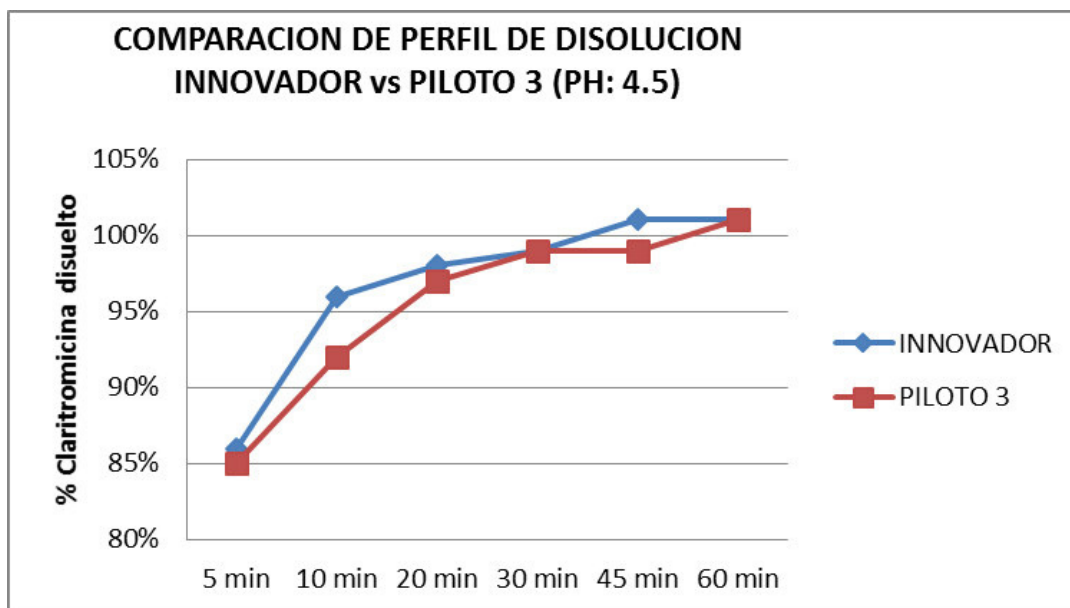


Figura 22. Gráfica de la comparación de perfiles de disolución piloto 3 de Claritromicina 500 mg vs Innovador a pH: 4.5.

Tabla 35. Comparación de perfiles de disolución de los 3 pilotos oficiales de Claritromicina 500 mg Tabletas Recubiertas a pH: 6.8.

% DE DISOLUCION - BUFFER FOSFATO PH 6.8						
PRODUCTO	TIEMPO (min)					
	5	10	15	20	30	45
INNOVADOR (R)	52	60	66	68	69	71
PILOTO 1 (S)	40	53	62	67	69	70
PILOTO 2 (T)	42	55	63	68	70	69
PILOTO 3 (U)	41	52	62	68	68	71
(R-S)	12.00	7.00	4.00	1.00	0.00	1.00
(R-T)	10.00	5.00	3.00	0.00	1.00	2.00
(R-U)	11.00	8.00	4.00	0.00	1.00	0.00
(R-S)2	144.00	49.00	16.00	1.00	0.00	1.00
(R-T)2	100.00	25.00	9.00	0.00	1.00	4.00
(R-U)2	121.00	64.00	16.00	0.00	1.00	0.00

Tabla 36. Resultado del factor de similitud (f2) y factor de diferencia (f1) de los pilotos oficiales de Claritromicina 500 mg Tabletas Recubiertas a pH: 6.8.

Factor de Similitud (f2)		Factor de Diferencia (f1)	
$\Sigma (R-S)^2$	211.00	$\Sigma (R-S)$	25.00
$(\Sigma/6)+1$	36.17	$\Sigma (R)$	386.00
$RAIZ ((\Sigma/6)+1)$	6.01	$\Sigma (R-S) / \Sigma (R)$	0.06
$[1/RAIZ ((\Sigma/6)+1)] * 100$	16.63		
$\log\{[1/RAIZ ((\Sigma/6)+1)]\}$	1.22		
f2 (Piloto 1)	61.04	f1 (Piloto 1)	6.48

$\Sigma (R-T)^2$	139.00	$\Sigma (R-T)$	21.00
$(\Sigma/6)+1$	24.17	$\Sigma (R)$	386.00
$RAIZ ((\Sigma/6)+1)$	4.92	$\Sigma (R-S) / \Sigma (R)$	0.05
$[1/RAIZ ((\Sigma/6)+1)] * 100$	20.34		
$\log\{[1/RAIZ ((\Sigma/6)+1)]\}$	1.31		
f2 (Piloto 2)	65.42	f1 (Piloto 2)	5.44

$\Sigma (R-U)^2$	202.00	$\Sigma (R-U)$	24.00
$(\Sigma/6)+1$	34.67	$\Sigma (R)$	386.00
$RAIZ ((\Sigma/6)+1)$	5.89	$\Sigma (R-S) / \Sigma (R)$	0.06
$[1/RAIZ ((\Sigma/6)+1)] * 100$	16.98		
$\log\{[1/RAIZ ((\Sigma/6)+1)]\}$	1.23		
f2 (Piloto 3)	61.50	f1 (Piloto 3)	6.22

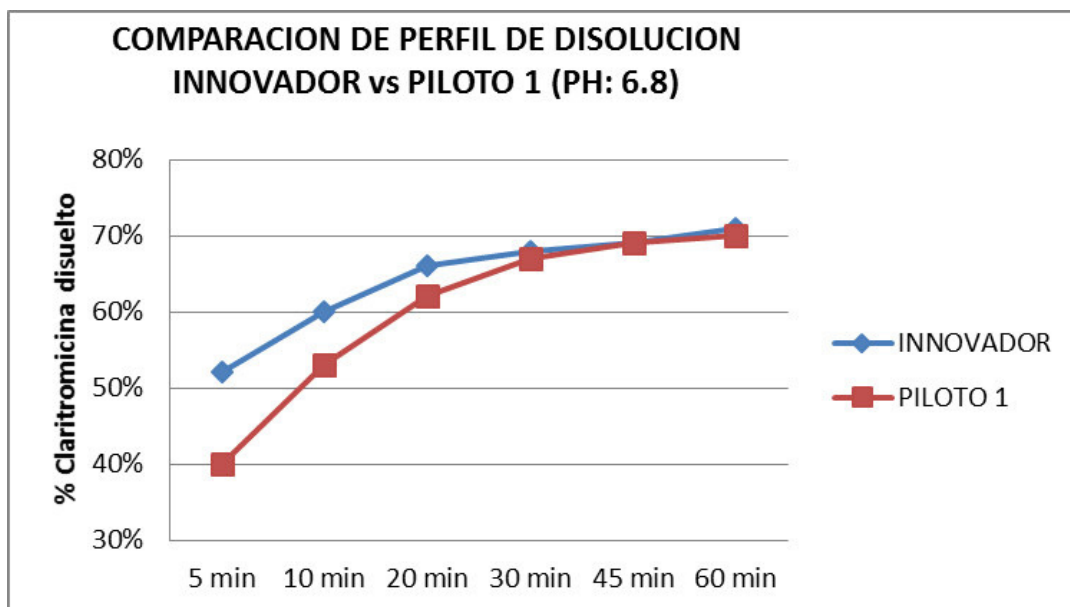


Figura 23. Gráfica de la comparación de perfiles de disolución piloto 1 de Claritromicina 500 mg vs Innovador a pH: 6.8.

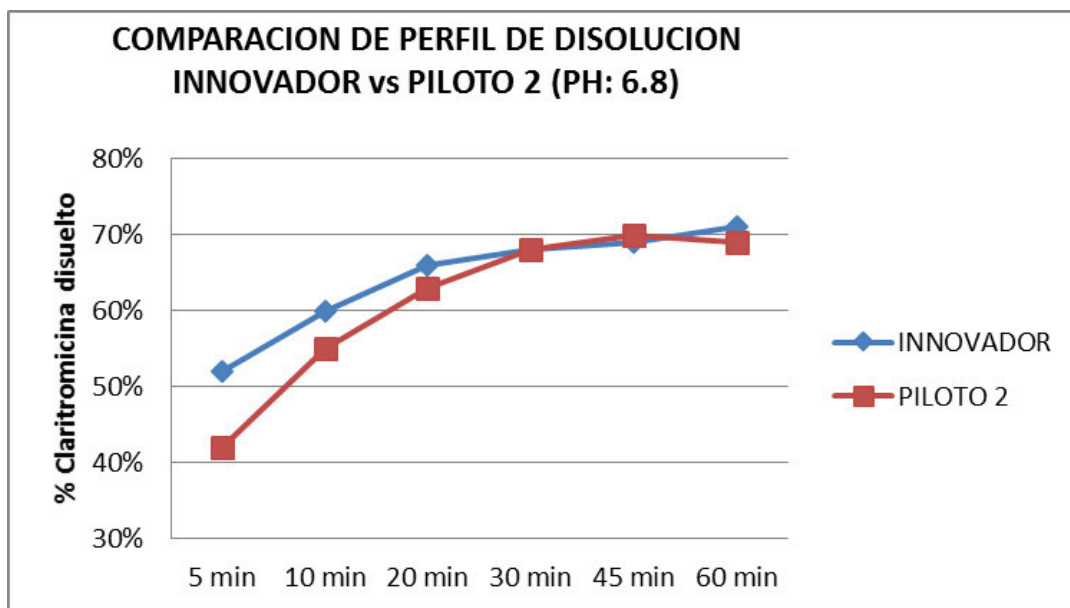


Figura 24. Gráfica de la comparación de perfiles de disolución piloto 2 de Claritromicina 500 mg vs Innovador a pH: 6.8.

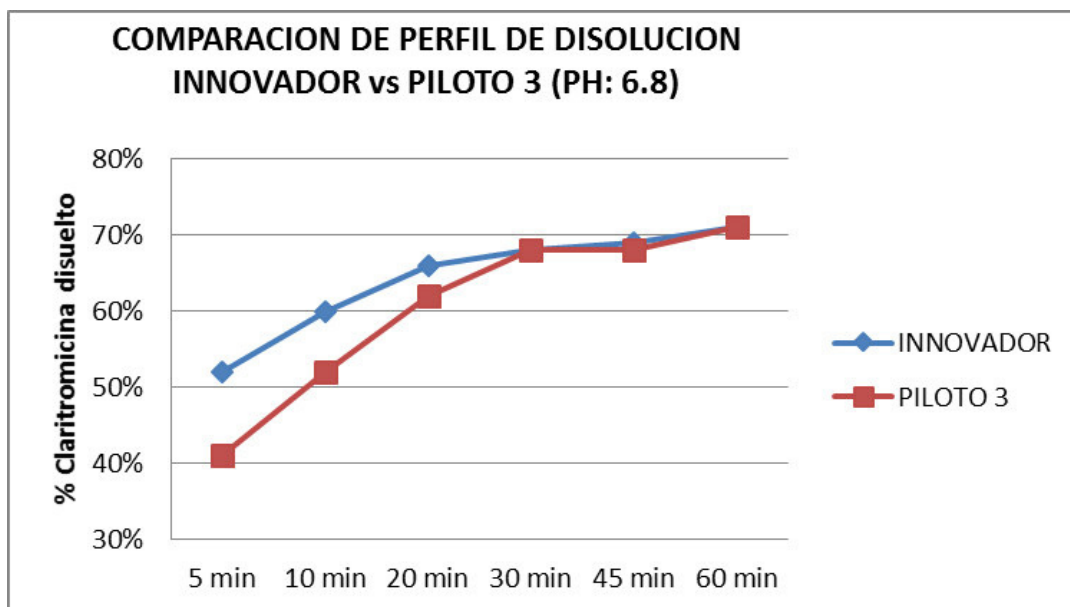


Figura 25. Gráfica de la comparación de perfiles de disolución piloto 2 de Claritromicina 500 mg vs Innovador a pH: 6.8.

VI. DISCUSIÓN

El principio activo Claritromicina no presenta grupos amino primarios, ni secundarios, por lo cual se escogió a la Lactosa para una de las formulaciones iniciales. Algunos estudios han reportado reacciones entre la Lactosa y estructuras químicas con grupos funcionales amino primarios y secundarios ^{(56), (57)}.

Hay estudios donde se indica que el principio activo Claritromicina es compatible con Povidona, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio y Celulosa Microcristalina ⁽⁵⁸⁾, por lo cual estos excipientes fueron utilizados en las formulaciones realizadas. Estos excipientes están ampliamente estudiados y se utilizan comúnmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas ⁽⁵⁹⁾.

Se realizó la caracterización del principio activo y de los excipientes de las 3 formulaciones planteadas (Tabla 9) donde en primer lugar se determinó la distribución granulométrica de todos los excipientes así como las 3 mezclas lubricadas de cada fórmula, donde se observó que la distribución granulométrica de la mayoría de los excipientes seleccionados es similar con una granulometría mayor a 75 μm (Tablas 19, 20, 21, 24, 25 y 26) salvo 2 excipientes que son Dióxido de silicio coloidal (Tabla 22) y Estearato de magnesio (Tabla 23). El Dióxido de Silicio Coloidal por este comportamiento y por su bajo peso específico se mezcla con el diluyente de la fórmula previo a su incorporación. Por lo expuesto anteriormente las mezclas lubricadas de las 3 formulaciones fueron similares como se observa en las tablas 27, 28 y 29.

Seguidamente se procedió con las pruebas estáticas de densidades aparentes para ver la compresibilidad e índice de Hausner de cada excipiente y de las 3 mezclas lubricadas dando como resultado que la formulación 1 es buena, y las formulaciones 2 y 3 son aceptables, según la escala de fluidez de la farmacopea USP 37 (Tabla 30) lo cual se esperaba por las densidades aparentes del principio activo y excipientes realizadas anteriormente. Estos resultados podrían deberse a las buenas propiedades de compresibilidad y fluidez de la celulosa microcristalina tipo 200 ⁽⁵⁹⁾. Así mismo los ángulos de reposo de las 3 formulaciones dieron como resultado que la formulación 1 era la más óptima pero que la 2 y la 3 también eran adecuadas (Tabla 31), por lo cual a las 3 fórmulas propuestas se pueden someter al proceso de compresión para evaluar su desempeño.

El estearato de magnesio es incompatible con ácidos fuertes, oxidantes fuertes, vitaminas y algunas sales alcalinas ⁽⁶⁰⁾, y debido a que la formulación no presenta ninguno de estos componentes fue seleccionado para formar parte de la misma. Así mismo se ha demostrado que el estearato de magnesio ayuda a prevenir el “capping” ⁽⁶¹⁾, por lo tanto las 3 formulaciones presentan estearato de magnesio, el cual adicionalmente evita los problemas durante el proceso de compresión como pueden ser la adherencia a los punzones o matrices ⁽⁶²⁾.

Luego se procedió a evaluar los parámetros de desempeño del proceso de compresión de las 3 formulaciones, donde se evidenció que la fórmula 1 fue la que presentó mejor desempeño en la compresión (Tabla 10), la fórmula 2 tenía problemas de fluidez, la cual originó una variación en el peso, pero dentro de especificaciones (0.768 g – 0.848 g) (Anexo 5), y la fórmula 3 presentó tanto problemas de laminado como de variación de peso (4 de cada 60 tabletas tienden a salir fuera de especificación) (Anexo 5), por lo cual se desestima la fórmula 3 y se solicita análisis de valoración, disolución y uniformidad de unidades de dosificación (UUD) del tableteado total de las fórmulas 1 y 2 obteniendo resultados conformes (Anexo 1). Se procedió a la recubierta de las fórmula 1 y 2, con una preparación muy utilizada en la recubierta de Claritromicina, obteniendo un aspecto esperado en ambas recubiertas, con lo cual se procede a solicitar análisis de valoración, disolución y UUD de ambas fórmulas obteniendo resultados conformes (Anexo 2). Si bien la fórmula 1 y 2 obtuvieron resultados conformes en los análisis (Anexos 1 y 2), la fórmula 1 fue seleccionada, por su mejor desempeño en la compresión (Tabla 10) y por presentar un valor de aceptación (AV)^(iv) menor a 2 tanto en el proceso de compresión como en el de recubierta (Anexos 1 y 2).

Se procedió a realizar la fabricación de 3 pilotos a escala (Tabla 12) en condiciones temperatura y humedad controladas (T°: 19-25°C y HR%: menor de 60%) para las etapas de fabricación y compresión.

Durante la etapa de fabricación se obtuvieron resultados buenos con respecto al aspecto y a las humedades de la mezcla lubricada (Tabla 32). Durante la etapa de

^{iv} Valor de aceptación (AV) para los análisis de UUD establecido en la Farmacopea USP Capítulo <905 > Uniformidad de Contenido.

compresión no se presentaron inconvenientes (Tabla 15) y los controles durante el proceso mismo dieron como resultado que los pilotos oficiales cumplieran con los criterios de aceptación propuestos (Anexo 5), así mismo se procedió a enviar a análisis de Valoración, Disolución y UUD a los tres pilotos, al final del proceso, obteniendo resultados conformes (Anexo 3). En la etapa de recubierta no se presentó ningún tipo de problemas debido a que la laca utilizada es robusta en su preparación lo cual se evidenció en su comportamiento durante el proceso (Tablas 16 y 17) y en los resultados tanto en los controles (Anexo 5) como en los análisis de Valoración, Disolución y UUD, donde se evidenció que no intervino en los resultados de los mismos (Anexo 4).

Seguidamente se procedió con el acondicionado de los 3 pilotos en los 2 tipos de empaque utilizados para este producto en nuestro mercado (Blíster de aluminio PVC/PVDC^(v) incoloro y ámbar).

Se procedió con los estudios de estabilidad acelerada respectivos siguiendo los lineamientos de la Directiva Sanitaria N° 031- MINSA/DIGEMID V.01. Directiva Sanitaria que Reglamenta los Estudios de Estabilidad de medicamentos ⁽³⁶⁾ (Tabla 6). El activo Claritromicina no se encuentra en el “listado de ingredientes farmacéuticos activos – IFAs menos estables” según Resolución Ministerial N°061-2014/MINSA ⁽⁶³⁾. Al finalizar el estudio de estabilidad acelerada se pudo evidenciar, en relación a la uniformidad de peso, que hay un ligero aumento el peso de la tableta en ambos empaques (Figura 17), lo cual se debe a la captación de humedad por parte de la misma (Anexo 6). Con respecto al valoración se evidenció una disminución alrededor de 1,93% en empaque incoloro y 1,70% en empaque ámbar (Figura 18) encontrándose dentro lo indicado por la Directiva Sanitaria N° 031 (DIGEMID) ⁽³⁶⁾. También se puede apreciar que la disolución disminuye alrededor de 2,61% en empaque incoloro y 2,44% en empaque ámbar durante el presente estudio de estabilidad acelerada (Figura 19) lo cual se debe a la captación de humedad, la cual ha influenciado en la prueba.

Los pilotos oficiales evaluados hasta los 6 meses y en el sistema envase cierre propuesto demuestran que mantiene sus características físicas, químicas y microbiológicas hasta el final del estudio en ambos empaques (Anexo 6) por lo que

^v PVC: Polyvinyl Chloride; PVDC: Polyvinylidene Chloride.

se propone una fecha de expira tentativa de 24 meses la cual debe ser corroborada y/o solicitar una ampliación dependiendo de los resultados de los estudios a largo plazo.

Los estudios de estabilidad a largo plazo se han iniciado y se tiene resultados hasta el mes 12 (Anexo 7).

En el desarrollo de una formulación el perfil de disolución es un parámetro a tomar en cuenta para determinar la similitud entre la fórmula desarrollada y el producto de referencia ⁽³⁹⁾, la formulación presentada en este estudio fue analizada bajo el libro oficial USP 37 NF 32, el cual se utilizó para realizar los perfiles de disolución de los 3 pilotos oficiales en 6 puntos (a los 5, 10, 15, 20, 30 y 45 minutos). Se tomó en cuenta el factor de similitud (f2) y diferencia (f1) con resultados que demuestran que existe similitud entre los pilotos y el producto innovador a un pH de 4.5 (Tablas 33 y 34) y pH de 6.8 (Tablas 35 y 36), tal como se muestran en las figuras 20, 21 y 22 para el pH de 4.5 y en las figuras 23, 24 y 25 para el pH de 6.8.

VII. CONCLUSIONES

1. Se obtiene una tableta de Claritromicina 500 mg recubierta por el método de Granulación Seca Activada por Humedad (MADG) que cumple con especificaciones de acuerdo a USP 37.
2. Se desarrolló una fórmula robusta empleando la Granulación Seca Activada por Humedad, mejorando los tiempos en la fabricación debido al empleo de “un solo paso” que establece esta metodología cumpliendo con especificaciones de acuerdo a la USP 37.
3. Se estableció la metodología MADG y realizaron las operaciones correspondientes confirmando que es factible la fabricación de pilotos industriales de Tableta de Claritromicina 500 mg recubierta.
4. Los estudios de estabilidad acelerada ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \pm 5\% \text{HR}$) demostraron que se pueden utilizar los 2 tipos de empaques (Blíster de aluminio PVC/PVDC incoloro y ámbar) para la formulación seleccionada. Así mismo el perfil de disolución demostró la equivalencia in vitro entre Tableta de Claritromicina 500 mg recubierta y el innovador.

VIII. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda mantener las condiciones empleadas en el presente trabajo para una adecuada transferencia tecnológica a nivel industrial que asegure la reproductibilidad de los procedimientos empleados.
2. Efectuar el estudio de estabilidad acelerada y a largo plazo en los 2 tipos de empaque (Blíster de aluminio PVC/PVDC incoloro y ámbar) en los 3 primeros lotes industriales que se fabriquen según la fórmula descrita en el presente trabajo.
3. Optimizar y validar la metodología utilizada en los 3 primeros lotes industriales que se fabriquen según la metodología descrita en el presente trabajo.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rudnic E, Schwartz J. Formas farmacéuticas orales sólidas. In Remington G. Remington: Ciencia y Práctica de la Farmacia. 20th ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2003. p. 996.
2. Lee BJ. Pharmaceutical Preformulation. In Cox Gad S. Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes. North Carolina: John Wiley & Sons; 2008. p. 881-896.
3. Rudnic E, Schwartz J. Formas farmacéuticas orales sólidas. In Remington G. Remington: Ciencia y Práctica de la Farmacia. 20th ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2003. p. 999.
4. Aulton ME. In Farmacia: La ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2nd ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 141-212.
5. Conway BR. Solids Dosage Forms. In Cox Gad S. Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes. North Carolina: John Wiley & Sons; 2008. p. 239-245.
6. United States Pharmacopeia Convention. In The United States Pharmacopeia 37 NF 32. Rockville USA: National Publishing Printing Company; 2014. p. 653-658.
7. Rudnic E, Schwartz J. Formas Farmacéuticas Orales Sólidas. In Remington G. Remington: Ciencia y Práctica de la Farmacia. 20th ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2003. p. 998,1000, 1005-1009.
8. Armstrong NA. Tablet Manufacturing by Direct Compression. In Swarbrick J. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology. 3rd ed. New York: Informa Healthcare; 2007. p. 3673-3683.
9. Conway BR. Solids Dosage Forms. In Cox Gad S. Pharmaceutical Manufacturing Handbook. Production and Processes. North Carolina: John Wiley & Sons; 2008. p. 993.
10. Muralidhar P, Bhargav E, Sowmya C. Novel Techniques of granulation: A review. International Research Journal of Pharmacy. 2016 Octubre; 7(10).
11. Aesica Pharmaceuticals. OutsourcedPharma. [Online].; 2017 [cited 2017 Marzo 7. Available from: <https://www.outsourcedpharma.com/doc/moisture-activated-dry-granulation-0001>.
12. IJPPR. Updated Insight on Moisture Activated Dry Granulation: Approaches & Challenges. International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Research. 2015 Junio; 3(3).
13. Ullah I. Moisture-activated dry granulation. Pharmaceutical Technology Europe. 2011 Marzo; 23(3).

- 14 Wiley GJ, Wang J, Kiang S, Ullah I, Chang SY. MADG: A Guide to Excipient and Equipment . Selection and Formulation Development. Pharmaceutical Technology. 2009 Noviembre; 33(11).
- 15 Ullah I, Chang SY. The Effects of Formulation Ingredients and Manufacturing-Process Variables . on Granulation Quality Attributes. Pharmaceutical Technology. 2009 Diciembre; 33(12).
- 16 Ullah I, Wang J. Moisture-activated dry granulation: The 'one-pot' process. Pharmaceutical . Technology Europe. 2010 Marzo; 22(3).
- 17 Christensen LH, Johansen HE, Schaefer T. Moisture-Activated dry Granulation in a high Shear . Mixer. Drug Development and Industrial Pharmacy. 1994; 20(14).
- 18 Chen C, Dhananjaya A, Igga M, Czeisler J. Comparison of Moisture-Activated Dry Granulation . Profress with Conventional Granulation Methods for Sematilide Hydrochloride Tablets. Journal Drug Development and Industrial Pharmacy. 1990; 16(3).
- 19 Bayomi MA, Al-Suwayeh SA, El-Helw ARM. Excipient-Excipient Interaction in the Design of . Sustained-Release Theophylline Tablets: In Vitro and In Vivo Evaluation. Drug Development and Industrial Pharmacy. 2001; 27(6).
- 20 Reddy V, Navaneetha K, Ventakata K. Process Development And Optimization For Moisture . Activated Dry Granulation Method For Losartan Potassium Tablets. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2014 Mayo; 6(6).
- 21 Gibson M. In Pharmaceutical Preformulation and Formulation: A Practical Guide From . Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form. United Stated of America: IHS Health Group; 2004. p. 41-43.
- 22 United States Pharmacopeia Convention. Capítulo 776 Microscopía óptica. In The United States . Pharmacopeia 37 NF 32. Rockville USA: Nacional Publishing Printing Company; 2014.
- 23 Rodriguez I. Excipientes de uso en formas farmacéuticas sólidas de administración oral: . Comprimidos. In Faulli T. Tratado de Farmacia Galénica. 1st ed. Madrid: Editorial Luzán 5 S.A p. 521-531.
- 24 Brittain HG. In Physical Characterization of Pharmaceutical Solids. New York: Marcel Dekker, . Inc.; 1995. p. 21-24.
- 25 United States Pharmacopeia Convention. Capítulo 616. Densidad Aparente y Densidad por . Asentamiento de Polvos. In The United States Pharmacopeia 37 NF 32. Rockville USA: Nacional Publishing Printing Company; 2014.

- 26 Sinko P. Oral Solid Dosage Forms. In Troy D, editor. Martin's Physical Pharmacy and . Pharmaceutical Sciences. 6th ed. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 566-574.
- 27 Wallace , Capozzi , Shangraw R. Performance of Pharmaceutical filler/blinders as related to . methods of poder characterization. Pharm Technol. 1983; 7: p. 94-104.
- 28 Conceicao J, Estanqueiro M, Amaral MH, Silva JP, Sousa Lobo JM. Technological Excipients of . Tablets: Study of flow Properties and Compactation Behavior. American Journal of Medical Sciences and Medicine. 2014 Setiembre; 2(4): p. 163-168.
- 29 United States Pharmacopeia Convention. 1174 Fluidez de polvos. In The United States . Pharmacopeia 37 NF 32. Rockville USA: Nacional Publishing Printing Company; 2014.
- 30 Salazar R. Estabilidad de medicamentos. Asociación Española Farmacéuticos de la Industria . (AEFI). 1998; 24: p. 163-197.
- 31 Amela J, Bas E, Ylla-Catala M, Raboso F, Salazar R. Validación de procesos en la fabricación de . formas farmacéuticas no estériles. In Seminario del Programa Superior de Formación Farmacéutica. Formación continuada Les Heures. Universidad de Barcelona; 1997; Barcelona.
- 32 Gargallo , Mañosa J, Segado X. Optimización de los procesos farmacéuticos. In Seminario del . Programa Superior de Formación Farmacéutica. Formación continuada Les Heures. Universidad de Barcelona; 1998; Barcelona.
- 33 Stuart P. Recubrimiento de formas farmacéuticas. In Remington G. Remington: Ciencia y . Práctica de la Farmacia. 20th ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2003. p. 1036-1046.
- 34 Mahato RI, Narang AS. In Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery. 2nd ed. United . States of America: CRC Press; 2011. p. 321.
- 35 Pawar SM, Chavan SN, Satam MN, Bhuruk MD. American Jurnal of Pharmatech Research. 2013; . 3(4).
- 36 DIGEMID. Directiva Sanitaria N° 031 - MINSA/DIGEMID V.01. Directiva Sanitaria que . Reglamenta los Estudios de Estabilidad de Medicamentos. Lima;; 2009.
- 37 International conference on Harmonization (ICH). Stability data package for registration . applications in Climatic Zones III and IV. ICH Harmonised Tripartite Guideline, ICH Q1F (CPMP/ICH/421/02). ; 2003.
- 38 Torres-Suarez AI, Gil-Alegre ME. Estabilidad de medicamentos. Asociación Española de . Farmacèuticos de la Industria. 2004.

- 39 U.S. Food and Drug Administration. U.S. Food and Drug Administration. Pruebas de disolución . de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. [Online].; 2014 [cited 2014 Setiembre 23. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm200707.htm>].
- 40 United States Pharmacopeia Convention. Capítulo 711 Disolución. In The United States . Pharmacopeia 37 NF 32. Rockville USA: Nacional Publishing Printing Company; 2014.
- 41 Fonseca K. Desarrollo del Ensayo de Disolución de Deflazacort en Tabletas. Universidad Central . de Venezuela, Caracas; 2012.
- 42 Lawrence X. Scientific Considerations of Pharmaceutical Solid Polymorphism in Abbreviated . New Drug Applications. Pharmaceutical Research. 2003 Abril; 20(4): p. 531–536.
- 43 Grant D, Khankari R. Thermochimica Acta. [Online].; 1995 [cited 2015 Enero 23. Available from: . <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/004060319401952D>].
- 44 United States Pharmacopeia Convention. In The United States Pharmacopeia 37 NF 32. . Rockville. USA: Nacional Publishing Printing Company; 2014. p. 320 - 327.
- 45 United States Pharmacopeia Convention. In The United States Pharmacopeia 37 NF 32. . Rockville. USA: Nacional Publishing Printing Company; 2014. p. 739 – 745, 2933 - 2939.
- 46 Hamed M, Samir H, Naseem M. Disolución. In Remington G. Remington: Ciencia y Práctica de . la Farmacia. 20th ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2003. p. 774.
- 47 Del Río L. Estudio de preformulación para el desarrollo de comprimidos de indometacina como . sustancia policristalina. ARS Pharmaceutica. 2002;(43): p. 147-171.
- 48 García R, Lara M, Jimenez R. Consideraciones sobre algunos métodos matemáticos empleados . en la comparación de perfiles de disolución. Centro de investigación y desarrollo de medicamentos (CIDEM). 2002; 1(8).
- 49 United States Pharmacopeia Convention. Capítulo 776 Microscopía óptica. In The United States . Pharmacopeia 37 NF 32. Rockville USA: Nacional Publishing Printing Company; 2014.
- 50 United States Pharmacopeia Convention. Capítulo 891 Análisis térmico. In The United States . Pharmacopeia 37 NF 32. Rockville USA: Nacional Publishing Printing Company; 2014.
- 51 United States Pharmacopeia Convention. Capítulo 786 Estimación de la Distribución de . Tamaño de Partícula por Tamizado Analítico. In The United States Pharmacopeia 37 NF 32. Rockville USA: Nacional Publishing Printing Company; 2014.

- 52 United States Pharmacopeia Convention. Capítulo 1174 Fluidez de polvos. In The United States . Pharmacopeia 37 NF 32. Rockville USA: Nacional Publishing Printing Company; 2014.
- 53 United States Pharmacopeia Convention. Capítulo 1217 Fuerza de ruptura de tabletas. In The . United States Pharmacopeia 37 NF 32. Rockville USA: Nacional Publishing Printing Company; 2014.
- 54 United States Pharmacopeia Convention. Capítulo 1216 Friabilidad de tabletas. In The United . States Pharmacopeia 37 NF 32. Rockville USA: Nacional Publishing Printing Company; 2014.
- 55 United States Pharmacopeia Convention. Capítulo 701 Desintegración. In The United States . Pharmacopeia 37 NF 32. Rockville USA: Nacional Publishing Printing Company; 2014.
- 56 Castello R. Discoloration of tablets containig amines and lactose. J Pharm Sci. 1962; 51: p. 106- . 108.
- 57 Wirth D. Maillard reaction of lactose and fluoxetine hydrochloride: a secondary amine. J Pharm . Sci. 1998; 87: p. 31-39.
- 58 Mohamed B, Nagaraju K. Formulation and evaluation of Clarithromycin immediate release film . coated tablets. International Journal of Pharmacy an Pharmaceutical Sciences. 2012; 4: p. 352-357.
- 59 Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. In Handbook of Pharmaceutical Excipients. 6th ed. . Washington, DC: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association; 2009. p. 581-585, 206-208, 185-188, 404-407, 129-133, 363-369, 317-322, 741-744, 592-594, 517-522, 17-19.
- 60 Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Sexta ed. London SE1 . 7JN: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association; 2009.
- 61 Ebba F, Piccerelle P, Prinderre P, Opat D. Stress relaxation studies of granules as a function of . different lubricants. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2001 Setiembre; 52(2): p. 211–220.
- 62 Molina L, Ramirez J. Diseño y desarrollo de una formulación por compresión directa para . tabletas de Diltiazem. UNMSM-Facultad de Famacia y Bioquímica. 2007.
- 63 Ministerio de Salud. Listado de ingredientes farmacéuticos activos – IFAs menos estables. . Resolución Ministerial N°061-2014 / MINSA. Lima;; 2014.

Anexo 1. Análisis del tableteado total (núcleo) de las fórmulas preliminares.

[illegible]

Anexo 2. Análisis de la tableta recubierta de las fórmulas preliminares.

[illegible]

Anexo 3. Análisis del tableteado total (núcleo) de los pilotos oficiales.

TABLETEADO TOTAL (Núcleo)																								
Lote	Aspecto	Peso promedio	Valoración		Pérdida por secado	Disolución							Uniformidad de Unidades de Dosificación (UUD)											
													Cumple requerimientos de USP 37 AV menor o igual a 15%											
													U1	U2	U3	U4	U5	U6	U7	U8	U9	U10	Promedio	Valor AV
	Tableta oblonga, biconvexa, color blanco, con ranura central en una de sus caras.	767.60 - 848.4 mg/tab	450.0 - 550.0 mg/tab	90.0 - 110.0%	No más de 6.0%	D1	D2	D3	D4	D5	D6	Promedio												
P1	conforme	809.20	501.52	100.3	3.9	101	101	102	99	102	100	101	100.19	100.68	99.38	100.43	100.36	99.52	100.94	99.94	100.92	100.68	100.30	1.3%
P2	conforme	807.80	500.61	100.1	3.5	102	100	99	99	101	100	100	100.49	99.55	100.37	100.80	100.36	99.64	100.24	99.64	100.66	99.47	100.12	1.2%
P3	conforme	810.90	502.51	100.5	4.1	100	102	100	101	99	103	101	101.12	100.76	99.94	100.63	101.28	99.72	100.10	99.76	100.88	100.83	100.50	1.4%

Anexo 4. Análisis de la tableta recubierta de los pilotos oficiales.

RECUBIERTA																									
Lote	Aspecto	Peso promedio	Valoración		Pérdida por secado	Disolución								Uniformidad de Unidades de Dosificación (UUD)											
														Cumple requerimientos de USP 37 AV menor o igual a 15%											
														U1	U2	U3	U4	U5	U6	U7	U8	U9	U10	Promedio	Valor AV
	Tabletas oblongas, con cubierta de color naranja y ranura central en una de sus caras.	787.6 - 870.45 mg/tab	450.0 - 550.0 mg/tab	90.0 - 110.0%	No más de 6.0%	D1	D2	D3	D4	D5	D6	Promedio	U1	U2	U3	U4	U5	U6	U7	U8	U9	U10	Promedio	Valor AV	
P1	conforme	827.50	502.78	100.6	3.9	100	102	100	102	101	102	101	101.39	100.72	99.82	100.35	100.22	101.34	100.87	99.77	100.29	100.79	100.56	1.4%	
P2	conforme	829.90	501.90	100.4	3.8	103	102	100	101	100	102	101	100.51	99.54	101.10	100.61	99.79	100.71	99.41	100.20	100.88	101.05	100.38	1.5%	
P3	conforme	830.30	501.21	100.2	4.2	102	101	100	99	99	101	100	100.85	99.95	100.71	99.69	99.37	99.41	100.36	100.86	100.97	100.24	100.24	1.5%	

Anexo 5. Resultados de los controles en proceso de la etapa de compresión y recubierta de los pilotos oficiales.

COMPRESIÓN - PESO INDIVIDUAL

PILOTO 01			
CRITERIO DE ACEPTACIÓN: 0.768 g - 0.848 g			
N°	INICIO	MEDIO	FINAL
1	0.811 g	0.806 g	0.813 g
2	0.806 g	0.814 g	0.812 g
3	0.805 g	0.815 g	0.807 g
4	0.809 g	0.803 g	0.804 g
5	0.811 g	0.807 g	0.806 g
6	0.812 g	0.808 g	0.807 g
7	0.813 g	0.807 g	0.813 g
8	0.808 g	0.814 g	0.814 g
9	0.809 g	0.806 g	0.813 g
10	0.811 g	0.803 g	0.806 g
11	0.813 g	0.803 g	0.811 g
12	0.814 g	0.810 g	0.815 g
13	0.813 g	0.815 g	0.816 g
14	0.809 g	0.806 g	0.814 g
15	0.813 g	0.811 g	0.813 g
16	0.814 g	0.813 g	0.809 g
17	0.802 g	0.803 g	0.810 g
18	0.808 g	0.803 g	0.810 g
19	0.806 g	0.810 g	0.813 g
20	0.813 g	0.803 g	0.804 g
n	20	20	20
x	0.8100 g	0.8080 g	0.8105 g
DSR	0.42%	0.55%	0.46%
Min	0.802 g	0.803 g	0.804 g
Max	0.814 g	0.815 g	0.816 g
Dif	0.012 g	0.012 g	0.012 g
R:	CONFORME	CONFORME	CONFORME

PILOTO 02			
CRITERIO DE ACEPTACIÓN: 0.768 g - 0.848 g			
N°	INICIO	MEDIO	FINAL
1	0.810 g	0.806 g	0.806 g
2	0.808 g	0.804 g	0.805 g
3	0.814 g	0.808 g	0.811 g
4	0.811 g	0.811 g	0.805 g
5	0.804 g	0.810 g	0.801 g
6	0.806 g	0.805 g	0.813 g
7	0.804 g	0.803 g	0.802 g
8	0.808 g	0.803 g	0.814 g
9	0.809 g	0.802 g	0.814 g
10	0.811 g	0.811 g	0.811 g
11	0.811 g	0.807 g	0.809 g
12	0.812 g	0.807 g	0.811 g
13	0.812 g	0.809 g	0.803 g
14	0.816 g	0.812 g	0.810 g
15	0.810 g	0.815 g	0.806 g
16	0.810 g	0.803 g	0.807 g
17	0.812 g	0.802 g	0.805 g
18	0.813 g	0.810 g	0.802 g
19	0.808 g	0.815 g	0.815 g
20	0.809 g	0.805 g	0.816 g
n	20	20	20
x	0.8099 g	0.8074 g	0.8083 g
DSR	0.38%	0.51%	0.58%
Min	0.804 g	0.802 g	0.801 g
Max	0.816 g	0.815 g	0.816 g
Dif	0.012 g	0.013 g	0.015 g
R:	CONFORME	CONFORME	CONFORME

PILOTO 03			
CRITERIO DE ACEPTACIÓN: 0.768 g - 0.848 g			
N°	INICIO	MEDIO	FINAL
1	0.802 g	0.810 g	0.808 g
2	0.812 g	0.813 g	0.808 g
3	0.814 g	0.806 g	0.815 g
4	0.812 g	0.805 g	0.809 g
5	0.810 g	0.811 g	0.811 g
6	0.810 g	0.814 g	0.801 g
7	0.812 g	0.816 g	0.808 g
8	0.817 g	0.803 g	0.806 g
9	0.816 g	0.805 g	0.804 g
10	0.812 g	0.809 g	0.801 g
11	0.806 g	0.808 g	0.813 g
12	0.803 g	0.810 g	0.803 g
13	0.806 g	0.816 g	0.813 g
14	0.804 g	0.808 g	0.813 g
15	0.813 g	0.806 g	0.813 g
16	0.804 g	0.802 g	0.811 g
17	0.812 g	0.814 g	0.808 g
18	0.802 g	0.804 g	0.806 g
19	0.807 g	0.808 g	0.801 g
20	0.810 g	0.810 g	0.812 g
n	20	20	20
x	0.8092 g	0.8089 g	0.8082 g
DSR	0.57%	0.52%	0.55%
Min	0.802 g	0.802 g	0.801 g
Max	0.817 g	0.816 g	0.815 g
Dif	0.015 g	0.014 g	0.014 g
R:	CONFORME	CONFORME	CONFORME

COMPRESIÓN - DIMENSIONES: LARGO / ANCHO / ESPESOR

PILOTO 01

CRITERIO DE ACEPTACIÓN		
LARGO: (18.75 - 19.25) mm		
ANCHO: (8.65 - 8.95) mm		
N°	LARGO INICIO	ANCHO INICIO
1	19.01 mm	8.80 mm
2	19.00 mm	8.80 mm
3	19.00 mm	8.80 mm
4	19.00 mm	8.80 mm
5	19.01 mm	8.81 mm
6	19.00 mm	8.80 mm
7	19.01 mm	8.80 mm
8	19.00 mm	8.80 mm
9	19.00 mm	8.81 mm
10	19.00 mm	8.81 mm
n	10	10
x	19.00 mm	8.80 g
DSR	0.03%	0.05%
Min	19.00 mm	8.80 mm
Max	19.01 mm	8.81 mm
Dif	0.01 mm	0.01 mm
R: CONFORME		CONFORME

PILOTO 02

CRITERIO DE ACEPTACIÓN		
LARGO: (18.75 - 19.25) mm		
ANCHO: (8.65 - 8.95) mm		
N°	LARGO INICIO	ANCHO INICIO
1	19.00 mm	8.80 mm
2	19.00 mm	8.80 mm
3	19.00 mm	8.80 mm
4	19.00 mm	8.80 mm
5	19.00 mm	8.80 mm
6	19.00 mm	8.80 mm
7	19.00 mm	8.80 mm
8	19.00 mm	8.80 mm
9	19.01 mm	8.81 mm
10	19.00 mm	8.80 mm
n	10	10
x	19.00 mm	8.80 mm
DSR	0.02%	0.04%
Min	19.00 mm	8.80 mm
Max	19.01 mm	8.81 mm
Dif	0.01 mm	0.01 mm
R: CONFORME		CONFORME

PILOTO 03

CRITERIO DE ACEPTACIÓN		
LARGO: (18.75 - 19.25) mm		
ANCHO: (8.65 - 8.95) mm		
N°	LARGO INICIO	ANCHO INICIO
1	19.01 mm	8.81 mm
2	19.00 mm	8.81 mm
3	19.01 mm	8.80 mm
4	19.01 mm	8.81 mm
5	19.00 mm	8.81 mm
6	19.00 mm	8.81 mm
7	19.01 mm	8.80 mm
8	19.00 mm	8.80 mm
9	19.00 mm	8.81 mm
10	19.00 mm	8.80 mm
n	10	10
x	19.00 mm	8.81 mm
DSR	0.03%	0.06%
Min	19.00 mm	8.80 mm
Max	19.01 mm	8.81 mm
Dif	0.01 mm	0.01 mm
R: CONFORME		CONFORME

CRITERIO DE ACEPTACIÓN: 6.90 mm - 7.50 mm			
N°	ESPESOR INICIO	ESPESOR MEDIO	ESPESOR FINAL
1	7.20 mm	7.18 mm	7.18 mm
2	7.19 mm	7.18 mm	7.20 mm
3	7.18 mm	7.18 mm	7.22 mm
4	7.23 mm	7.19 mm	7.23 mm
5	7.18 mm	7.19 mm	7.22 mm
6	7.18 mm	7.20 mm	7.24 mm
7	7.21 mm	7.20 mm	7.21 mm
8	7.17 mm	7.21 mm	7.18 mm
9	7.18 mm	7.18 mm	7.18 mm
10	7.18 mm	7.20 mm	7.18 mm
n	10	10	10
x	7.19 mm	7.19 mm	7.20 mm
DSR	0.25%	0.15%	0.32%
Min	7.17 mm	7.18 mm	7.18 mm
Max	7.23 mm	7.21 mm	7.24 mm
Dif	0.06 mm	0.03 mm	0.06 mm
R: CONFORME		CONFORME	CONFORME

CRITERIO DE ACEPTACIÓN: 6.90 mm - 7.50 mm			
N°	ESPESOR INICIO	ESPESOR MEDIO	ESPESOR FINAL
1	7.21 mm	7.20 mm	7.20 mm
2	7.21 mm	7.20 mm	7.20 mm
3	7.20 mm	7.20 mm	7.20 mm
4	7.22 mm	7.19 mm	7.23 mm
5	7.20 mm	7.19 mm	7.23 mm
6	7.18 mm	7.19 mm	7.23 mm
7	7.21 mm	7.19 mm	7.18 mm
8	7.21 mm	7.21 mm	7.18 mm
9	7.20 mm	7.20 mm	7.18 mm
10	7.18 mm	7.20 mm	7.21 mm
n	10	10	10
x	7.20 mm	7.20 mm	7.20 mm
DSR	0.18%	0.09%	0.29%
Min	7.18 mm	7.19 mm	7.18 mm
Max	7.22 mm	7.21 mm	7.23 mm
Dif	0.04 mm	0.02 mm	0.05 mm
R: CONFORME		CONFORME	CONFORME

CRITERIO DE ACEPTACIÓN: 6.90 mm - 7.50 mm			
N°	ESPESOR INICIO	ESPESOR MEDIO	ESPESOR FINAL
1	7.19 mm	7.22 mm	7.20 mm
2	7.19 mm	7.22 mm	7.20 mm
3	7.19 mm	7.23 mm	7.20 mm
4	7.19 mm	7.19 mm	7.22 mm
5	7.18 mm	7.18 mm	7.22 mm
6	7.18 mm	7.18 mm	7.24 mm
7	7.23 mm	7.18 mm	7.24 mm
8	7.23 mm	7.21 mm	7.24 mm
9	7.22 mm	7.20 mm	7.23 mm
10	7.20 mm	7.20 mm	7.23 mm
n	10	10	10
x	7.20 mm	7.20 mm	7.22 mm
DSR	0.27%	0.26%	0.23%
Min	7.18 mm	7.18 mm	7.20 mm
Max	7.23 mm	7.23 mm	7.24 mm
Dif	0.05 mm	0.05 mm	0.04 mm
R: CONFORME		CONFORME	CONFORME

COMPRESIÓN - DUREZA INDIVIDUAL

PILOTO 01

CRITERIO DE ACEPTACIÓN: ≥ 12.0 kp			
N°	INICIO	MEDIO	FINAL
1	16.1 kp	16.5 kp	17.0 kp
2	17.0 kp	17.6 kp	16.7 kp
3	16.6 kp	17.6 kp	17.9 kp
4	17.0 kp	16.6 kp	16.8 kp
5	17.8 kp	17.4 kp	17.0 kp
6	18.0 kp	17.7 kp	17.7 kp
7	17.5 kp	16.1 kp	17.2 kp
8	16.9 kp	18.0 kp	16.4 kp
9	16.7 kp	18.0 kp	17.2 kp
10	17.0 kp	17.7 kp	16.5 kp
11	17.8 kp	17.6 kp	16.2 kp
12	17.8 kp	17.6 kp	17.7 kp
13	16.0 kp	17.1 kp	16.3 kp
14	17.2 kp	17.6 kp	17.7 kp
15	17.8 kp	17.8 kp	17.4 kp
16	16.8 kp	16.6 kp	17.7 kp
17	17.6 kp	16.1 kp	17.4 kp
18	17.3 kp	16.3 kp	16.0 kp
19	17.9 kp	18.0 kp	16.4 kp
20	16.9 kp	17.3 kp	17.1 kp
n	20	20	20
x	17.2 kp	17.3 kp	17.0 kp
DSR	3.42%	3.76%	3.41%
Min	16.0 kp	16.1 kp	16.0 kp
Max	18.0 kp	18.0 kp	17.9 kp
Dif	2.0 kp	1.9 kp	1.9 kp
R:	CONFORME	CONFORME	CONFORME

PILOTO 02

CRITERIO DE ACEPTACIÓN: ≥ 12.0 kp			
N°	INICIO	MEDIO	FINAL
1	16.5 kp	16.2 kp	16.5 kp
2	17.9 kp	17.5 kp	17.4 kp
3	17.1 kp	16.8 kp	16.8 kp
4	16.4 kp	16.5 kp	17.8 kp
5	16.8 kp	16.2 kp	16.5 kp
6	16.5 kp	17.0 kp	16.6 kp
7	16.5 kp	16.2 kp	16.9 kp
8	17.0 kp	16.3 kp	16.2 kp
9	17.9 kp	16.5 kp	16.6 kp
10	17.3 kp	17.9 kp	17.0 kp
11	16.4 kp	17.5 kp	17.6 kp
12	17.5 kp	16.9 kp	16.2 kp
13	17.5 kp	17.9 kp	16.3 kp
14	16.9 kp	17.6 kp	17.7 kp
15	17.4 kp	16.3 kp	16.6 kp
16	16.0 kp	16.2 kp	17.1 kp
17	17.3 kp	17.6 kp	17.6 kp
18	16.1 kp	17.4 kp	16.3 kp
19	16.2 kp	17.2 kp	16.6 kp
20	17.7 kp	17.8 kp	17.8 kp
n	20	20	20
x	16.9 kp	17.0 kp	16.9 kp
DSR	3.55%	3.76%	3.30%
Min	16.0 kp	16.2 kp	16.2 kp
Max	17.9 kp	17.9 kp	17.8 kp
Dif	1.9 kp	1.7 kp	1.6 kp
R:	CONFORME	CONFORME	CONFORME

PILOTO 03

CRITERIO DE ACEPTACIÓN: ≥ 12.0 kp			
N°	INICIO	MEDIO	FINAL
1	17.2 kp	17.8 kp	17.2 kp
2	16.0 kp	16.4 kp	18.0 kp
3	17.2 kp	16.5 kp	16.3 kp
4	17.9 kp	17.6 kp	16.8 kp
5	17.6 kp	17.4 kp	16.1 kp
6	16.3 kp	17.5 kp	17.4 kp
7	16.7 kp	16.8 kp	16.1 kp
8	16.7 kp	17.0 kp	18.0 kp
9	17.2 kp	17.9 kp	16.5 kp
10	17.2 kp	17.9 kp	17.6 kp
11	16.4 kp	16.7 kp	16.9 kp
12	17.5 kp	16.9 kp	16.0 kp
13	17.1 kp	17.7 kp	16.3 kp
14	16.1 kp	17.7 kp	16.7 kp
15	16.4 kp	16.2 kp	16.9 kp
16	16.5 kp	16.5 kp	17.9 kp
17	16.5 kp	17.2 kp	16.5 kp
18	17.7 kp	16.1 kp	17.4 kp
19	16.8 kp	16.2 kp	16.9 kp
20	17.8 kp	17.5 kp	16.8 kp
n	20	20	20
x	16.9 kp	17.1 kp	16.9 kp
DSR	3.42%	3.62%	3.76%
Min	16.0 kp	16.1 kp	16.0 kp
Max	17.9 kp	17.9 kp	18.0 kp
Dif	1.9 kp	1.8 kp	2.0 kp
R:	CONFORME	CONFORME	CONFORME

COMPRESIÓN - FRIABILIDAD

PILOTO 01

CRITERIO DE ACEPTACIÓN: < 1.0 %		
INICIO	MEDIO	FINAL
0.25%	0.20%	0.20%
R: CONFORME	CONFORME	CONFORME

PILOTO 02

CRITERIO DE ACEPTACIÓN: < 1.0 %		
INICIO	MEDIO	FINAL
0.22%	0.23%	0.22%
R: CONFORME	CONFORME	CONFORME

PILOTO 03

CRITERIO DE ACEPTACIÓN: < 1.0 %		
INICIO	MEDIO	FINAL
0.23%	0.25%	0.22%
R: CONFORME	CONFORME	CONFORME

COMPRESIÓN - DESINTEGRACIÓN

PILOTO 01

CRITERIO DE ACEPTACIÓN: < 15 minutos		
INICIO	MEDIO	FINAL
5.5 min.	5.3 min.	5.0 min.
R: CONFORME	CONFORME	CONFORME

PILOTO 02

CRITERIO DE ACEPTACIÓN: < 15 minutos		
INICIO	MEDIO	FINAL
5.9 min.	5.8 min.	5.8 min.
R: CONFORME	CONFORME	CONFORME

PILOTO 03

CRITERIO DE ACEPTACIÓN: < 15 minutos		
INICIO	MEDIO	FINAL
5.8 min.	5.6 min.	5.3 min.
R: CONFORME	CONFORME	CONFORME

COMPRESIÓN - ASPECTO

PILOTO 01

CRITERIO DE ACEPTACIÓN: Tableta oblonga, biconvexa, color blanco, con ranura central en una de sus caras.		
INICIO	MEDIO	FINAL
Conforme	Conforme	Conforme

PILOTO 02

CRITERIO DE ACEPTACIÓN: Tableta oblonga, biconvexa, color blanco, con ranura central en una de sus caras.		
INICIO	MEDIO	FINAL
Conforme	Conforme	Conforme

PILOTO 03

CRITERIO DE ACEPTACIÓN: Tableta oblonga, biconvexa, color blanco, con ranura central en una de sus caras.		
INICIO	MEDIO	FINAL
Conforme	Conforme	Conforme

RECUBRIMIENTO - PESO INDIVIDUAL

PILOTO 01

CRITERIO DE ACEPTACIÓN: 0.788 - 0.870 g

N°	Final
1	0.826 g
2	0.824 g
3	0.833 g
4	0.823 g
5	0.820 g
6	0.826 g
7	0.835 g
8	0.823 g
9	0.833 g
10	0.828 g
11	0.834 g
12	0.835 g
13	0.833 g
14	0.824 g
15	0.835 g
16	0.835 g
17	0.832 g
18	0.823 g
19	0.834 g
20	0.832 g
n	20
x	0.8294 g
DSR	0.63%
Min	0.820 g
Max	0.835 g
Dif	0.015 g
R:	CONFORME

PILOTO 02

CRITERIO DE ACEPTACIÓN: 0.788 - 0.870 g

N°	Final
1	0.824 g
2	0.824 g
3	0.822 g
4	0.821 g
5	0.829 g
6	0.824 g
7	0.835 g
8	0.835 g
9	0.827 g
10	0.835 g
11	0.829 g
12	0.825 g
13	0.829 g
14	0.833 g
15	0.832 g
16	0.832 g
17	0.833 g
18	0.832 g
19	0.833 g
20	0.835 g
n	20
x	0.8295 g
DSR	0.57%
Min	0.821 g
Max	0.835 g
Dif	0.014 g
R:	CONFORME

PILOTO 03

CRITERIO DE ACEPTACIÓN: 0.788 - 0.870 g

N°	Final
1	0.829 g
2	0.835 g
3	0.827 g
4	0.835 g
5	0.829 g
6	0.825 g
7	0.824 g
8	0.822 g
9	0.832 g
10	0.823 g
11	0.833 g
12	0.835 g
13	0.832 g
14	0.835 g
15	0.833 g
16	0.829 g
17	0.829 g
18	0.828 g
19	0.821 g
20	0.829 g
n	20
x	0.8293 g
DSR	0.54%
Min	0.821 g
Max	0.835 g
Dif	0.014 g
R:	CONFORME

RECUBRIMIENTO - DIMENSIONES: LARGO / ANCHO / ESPESOR

PILOTO 01

CRITERIO DE ACEPTACIÓN			
LARGO: (18.80 - 19.30) mm ANCHO: (8.70 - 9.00) mm ESPESOR: (6.95 - 7.55) mm			
N°	LARGO FINAL	ANCHO FINAL	ESPESOR FINAL
1	19.09 mm	8.86 mm	7.25 mm
2	19.09 mm	8.86 mm	7.25 mm
3	19.09 mm	8.86 mm	7.27 mm
4	19.06 mm	8.86 mm	7.25 mm
5	19.07 mm	8.86 mm	7.25 mm
6	19.09 mm	8.87 mm	7.28 mm
7	19.09 mm	8.86 mm	7.27 mm
8	19.07 mm	8.86 mm	7.25 mm
9	19.08 mm	8.87 mm	7.26 mm
10	19.09 mm	8.86 mm	7.24 mm
n	10	10	10
x	19.08 mm	8.86 g	7.26 mm
DSR	0.06%	0.05%	0.17%
Min	19.06 mm	8.86 mm	7.24 mm
Max	19.09 mm	8.87 mm	7.28 mm
Dif	0.03 mm	0.01 mm	0.04 mm
R:	CONFORME	CONFORME	CONFORME

PILOTO 02

CRITERIO DE ACEPTACIÓN			
LARGO: (18.80 - 19.30) mm ANCHO: (8.70 - 9.00) mm ESPESOR: (6.95 - 7.55) mm			
N°	LARGO FINAL	ANCHO FINAL	ESPESOR FINAL
1	19.07 mm	8.85 mm	7.25 mm
2	19.07 mm	8.85 mm	7.26 mm
3	19.07 mm	8.85 mm	7.27 mm
4	19.07 mm	8.85 mm	7.29 mm
5	19.07 mm	8.86 mm	7.25 mm
6	19.08 mm	8.87 mm	7.28 mm
7	19.07 mm	8.86 mm	7.27 mm
8	19.07 mm	8.86 mm	7.25 mm
9	19.07 mm	8.87 mm	7.25 mm
10	19.07 mm	8.87 mm	7.25 mm
n	10	10	10
x	19.07 mm	8.86 mm	7.26 mm
DSR	0.02%	0.10%	0.20%
Min	19.07 mm	8.85 mm	7.25 mm
Max	19.08 mm	8.87 mm	7.29 mm
Dif	0.01 mm	0.02 mm	0.04 mm
R:	CONFORME	CONFORME	CONFORME

PILOTO 03

CRITERIO DE ACEPTACIÓN			
LARGO: (18.80 - 19.30) mm ANCHO: (8.70 - 9.00) mm ESPESOR: (6.95 - 7.55) mm			
N°	LARGO FINAL	ANCHO FINAL	ESPESOR FINAL
1	19.08 mm	8.87 mm	7.27 mm
2	19.08 mm	8.87 mm	7.27 mm
3	19.08 mm	8.85 mm	7.27 mm
4	19.08 mm	8.85 mm	7.28 mm
5	19.07 mm	8.86 mm	7.27 mm
6	19.08 mm	8.86 mm	7.28 mm
7	19.08 mm	8.86 mm	7.27 mm
8	19.07 mm	8.86 mm	7.23 mm
9	19.07 mm	8.86 mm	7.24 mm
10	19.08 mm	8.86 mm	7.26 mm
n	10	10	10
x	19.08 mm	8.86 mm	7.26 mm
DSR	0.03%	0.08%	0.23%
Min	19.07 mm	8.85 mm	7.23 mm
Max	19.08 mm	8.87 mm	7.28 mm
Dif	0.01 mm	0.02 mm	0.05 mm
R:	CONFORME	CONFORME	CONFORME

RECUBRIMIENTO - DESINTEGRACIÓN

PILOTO 01

CRITERIO DE ACEPTACIÓN: < 15 minutos

FINAL
7.8 min.
R: CONFORME

PILOTO 02

CRITERIO DE ACEPTACIÓN: < 15 minutos

FINAL
7.7 min.
R: CONFORME

PILOTO 03

CRITERIO DE ACEPTACIÓN: < 15 minutos

FINAL
7.3 min.
R: CONFORME

RECUBRIMIENTO - ASPECTO

PILOTO 01

CRITERIO DE ACEPTACIÓN: Tabletas oblongas, con cubierta de color naranja y ranura central en una de sus caras.

INICIO	MEDIO	FINAL
Conforme	Conforme	Conforme

PILOTO 02

CRITERIO DE ACEPTACIÓN: Tabletas oblongas, con cubierta de color naranja y ranura central en una de sus caras.

INICIO	MEDIO	FINAL
Conforme	Conforme	Conforme

PILOTO 03

CRITERIO DE ACEPTACIÓN: Tabletas oblongas, con cubierta de color naranja y ranura central en una de sus caras.

INICIO	MEDIO	FINAL
Conforme	Conforme	Conforme

Anexo 6. Estabilidad acelerada de los pilotos oficiales.

ESTABILIDAD ACCELERADA: PRIMER PILOTO OFICIAL (Empaque Primario: PVDC Cristal)

INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD

PRODUCTO: CLARITROMICINA 500mg TABLETA RECUBIERTA
 LOTE: Piloto 1
 SISTEMA ENVASE CIERRE: Blister de aluminio PVC/PVDC cristal
 NORMA TÉCNICA: United States Pharmacopeia

FECHA DE INICIO: 2014-11-12
 FECHA DE TÉRMINO: 2015-05-12
 CONDICION DE ALMACENAMIENTO: 40°C ± 2 °C / 75% ± 5%HR
 TIPO DE ESTUDIO: Estabilidad Acelerada

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	TIEMPO INICIAL	1° MES	3° MES	6° MES
Ensayos Físicos					
Aspecto	Tabletas oblongas, con cubierta de color naranja y ranura central en una de sus caras.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Uniformidad de peso	787,60 - 870,45 mg/tab	827,55 mg/ tab	828,44 mg/ tab	837,61 mg/ tab	849,08 mg/ tab
Ensayos Específicos					
Pérdida por secado	No mayor de 6,0 %	3,7 %	3,9%	4,0 %	4,4 %
Valoración: Claritromicina (%)	450,0 - 550,0 mg/tab (90,0 - 110,0%)	502,0 mg/ tab (100,4 %)	501,6 mg/ tab (100,3 %)	498,8 mg/ tab (99,8 %)	492,5 mg/ tab (98,5%)
Disolución: Claritromicina (30 minutos)	No menos de 80% (Q)	100% - 99% - 101% 100% - 98% - 99%	101% - 100% - 99% 100% - 98% - 100%	98% - 99% - 97% 100% - 98% - 99%	99% - 97% - 97% 98% - 96% - 99%
Ensayos Microbiológicos					
Recuento total de Microorganismos Aerobios	1 000 ufc/g : recuento máximo aceptable = 2000	Menor de 10 ufc/ g	NA	NA	Menor de 10 ufc/ g
Recuento total Combinado de Hongos y Levaduras	100 ufc/g : recuento máximo aceptable = 200	Menor de 10 ufc/ g	NA	NA	Menor de 10 ufc/ g
Escherichia Coli	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	Ausente en 1,0 g
Salmonella sp	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	Ausente en 1,0 g
Staphylococcus aureus	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	Ausente en 1,0 g
Pseudomona aeruginosa	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	Ausente en 1,0 g

Conclusión:

El estudio de estabilidad acelerada: CUMPLE

El primer piloto oficial evaluado hasta los 6 meses y en el sistema envase cierre propuesto demuestra que mantiene sus características físicas, químicas y microbiológicas hasta el final del estudio por lo que se propone una fecha de expira de 24 meses.

ESTABILIDAD ACELERADA: PRIMER PILOTO OFICIAL (Empaque Primario: PVDC Ámbar)

INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD

PRODUCTO: CLARITROMICINA 500mg TABLETA RECUBIERTA
 LOTE: Piloto 1
 SISTEMA ENVASE CIERRE: Blister de aluminio PVC/PVDC ámbar
 NORMA TÉCNICA: United States Pharmacopeia

FECHA DE INICIO: 2014-11-12
 FECHA DE TÉRMINO: 2015-05-12
 CONDICION DE ALMACENAMIENTO: 40°C ± 2 °C / 75% ± 5%HR
 TIPO DE ESTUDIO: **Estabilidad Acelerada**

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	TIEMPO INICIAL	1° MES	3° MES	6° MES
Ensayos Físicos					
Aspecto	Tabletas oblongas, con cubierta de color naranja y ranura central en una de sus caras.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Uniformidad de peso	787,60 - 870,45 mg/tab	825,40 mg/ tab	827,62 mg/ tab	831,33 mg/ tab	846,30 mg/ tab
Ensayos Específicos					
Pérdida por secado	No mayor de 6,0 %	3,6 %	3,8 %	4,2 %	4,7 %
Valoración: Claritromicina (%)	450,0 - 550,0 mg/tab (90,0 - 110,0%)	501,8 mg/ tab (100,4 %)	502,3 mg/ tab (100,5 %)	499,7 mg/ tab (99,9 %)	495,1 mg/ tab (99,0 %)
Disolución: Claritromicina (30 minutos)	No menos de 80% (Q)	99% - 100% - 100% 101% - 101% - 98%	100% - 99% - 100% 99% - 101% - 100%	98% - 100% - 98% 99% - 100% - 99%	98% - 99% - 97% 97% - 99% - 98%
Ensayos Microbiológicos					
Recuento total de Microorganismos Aerobios	1 000 ufc/g : recuento máximo aceptable = 2000	Menor de 10 ufc/ g	NA	NA	Menor de 10 ufc/ g
Recuento total Combinado de Hongos y Levaduras	100 ufc/g : recuento máximo aceptable = 200	Menor de 10 ufc/ g	NA	NA	Menor de 10 ufc/ g
Escherichia Coli	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	Ausente en 1,0 g
Salmonella sp	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	Ausente en 1,0 g
Staphylococcus aureus	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	Ausente en 1,0 g
Pseudomona aeruginosa	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	Ausente en 1,0 g

Conclusión:

El estudio de estabilidad acelerada: CUMPLE

El primer piloto oficial evaluado hasta los 6 meses y en el sistema envase cierre propuesto demuestra que mantiene sus características físicas, químicas y microbiológicas hasta el final del estudio por lo que se propone una fecha de expira de 24 meses.

ESTABILIDAD ACELERADA: SEGUNDO PILOTO OFICIAL (Empaque Primario: PVDC Cristal)

INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD

PRODUCTO: CLARITROMICINA 500mg TABLETA RECUBIERTA
 LOTE: Piloto 2
 SISTEMA ENVASE CIERRE: Blister de aluminio PVC/PVDC cristal
 NORMA TÉCNICA: United States Pharmacopeia

FECHA DE INICIO: 2014-11-12
 FECHA DE TÉRMINO: 2015-05-12
 CONDICION DE ALMACENAMIENTO: 40°C ± 2 °C / 75% ± 5%HR
 TIPO DE ESTUDIO: **Estabilidad Acelerada**

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	TIEMPO INICIAL	1° MES	3° MES	6° MES
Ensayos Físicos					
Aspecto	Tabletas oblongas, con cubierta de color naranja y ranura central en una de sus caras.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Uniformidad de peso	787,60 - 870,45 mg/tab	829,35 mg/ tab	830,47 mg/ tab	836,80 mg/ tab	844,42 mg/ tab
Ensayos Específicos					
Pérdida por secado	No mayor de 6,0 %	3,7 %	4,1 %	4,6 %	5,3 %
Valoración: Claritromicina (%)	450,0 - 550,0 mg/tab (90,0 - 110,0%)	501,3 mg/ tab (100,3 %)	502,0 mg/ tab (100,4 %)	497,5 mg/ tab (99,5 %)	492,1 mg/ tab (98,4 %)
Disolución: Claritromicina (30 minutos)	No menos de 80% (Q)	101% - 101% - 100% 100% - 101% - 99%	100% - 101% - 100% 99% - 100% - 100%	98% - 99% - 100% 98% - 96% - 99%	99% - 97% - 96% 98% - 98% - 97%
Ensayos Microbiológicos					
Recuento total de Microorganismos Aerobios	1 000 ufc/g : recuento máximo aceptable = 2000	Menor de 10 ufc/ g	NA	NA	Menor de 10 ufc/ g
Recuento total Combinado de Hongos y Levaduras	100 ufc/g : recuento máximo aceptable = 200	Menor de 10 ufc/ g	NA	NA	Menor de 10 ufc/ g
Escherichia Coli	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	Ausente en 1,0 g
Salmonella sp	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	Ausente en 1,0 g
Staphylococcus aureus	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	Ausente en 1,0 g
Pseudomona aeruginosa	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	Ausente en 1,0 g

Conclusión:

El estudio de estabilidad acelerada: CUMPLE

El segundo piloto oficial evaluado hasta los 6 meses y en el sistema envase cierre propuesto demuestra que mantiene sus características físicas, químicas y microbiológicas hasta el final del estudio por lo que se propone una fecha de expira de 24 meses.

ESTABILIDAD ACELERADA: SEGUNDO PILOTO OFICIAL (Empaque Primario: PVDC Ámbar)

INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD

PRODUCTO: CLARITROMICINA 500mg TABLETA RECUBIERTA
 LOTE: Piloto 2
 SISTEMA ENVASE CIERRE: Blister de aluminio PVC/PVDC ámbar
 NORMA TÉCNICA: United States Pharmacopeia

FECHA DE INICIO: 2014-11-12
 FECHA DE TÉRMINO: 2015-05-12
 CONDICION DE ALMACENAMIENTO: 40°C ± 2 °C / 75% ± 5%HR
 TIPO DE ESTUDIO: **Estabilidad Acelerada**

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	TIEMPO INICIAL	1° MES	3° MES	6° MES
Ensayos Físicos					
Aspecto	Tabletas oblongas, con cubierta de color naranja y ranura central en una de sus caras.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Uniformidad de peso	787,60 - 870,45 mg/tab	831,02 mg/ tab	834,86 mg/ tab	844,89 mg/ tab	850,65 mg/ tab
Ensayos Específicos					
Pérdida por secado	No mayor de 6,0 %	3,8 %	4,2 %	4,5 %	5,1 %
Valoración: Claritromicina (%)	450,0 - 550,0 mg/tab (90,0 - 110,0%)	502,2 mg/ tab (100,4 %)	502,8 mg/ tab (100,6 %)	498,9 mg/ tab (99,8 %)	493,9 mg/ tab (98,8 %)
Disolución: Claritromicina (30 minutos)	No menos de 80% (Q)	100% - 100% - 101% 101% - 100% - 101%	99% - 101% - 100% 101% - 100% - 99%	98% - 99% - 98% 100% - 98% - 97%	97% - 96% - 99% 98% - 99% - 97%
Ensayos Microbiológicos					
Recuento total de Microorganismos Aerobios	1 000 ufc/g : recuento máximo aceptable = 2000	Menor de 10 ufc/ g	NA	NA	Menor de 10 ufc/ g
Recuento total Combinado de Hongos y Levaduras	100 ufc/g : recuento máximo aceptable = 200	Menor de 10 ufc/ g	NA	NA	Menor de 10 ufc/ g
Escherichia Coli	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	Ausente en 1,0 g
Salmonella sp	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	Ausente en 1,0 g
Staphylococcus aureus	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	Ausente en 1,0 g
Pseudomona aeruginosa	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	Ausente en 1,0 g

Conclusión:

El estudio de estabilidad acelerada: CUMPLE

El segundo piloto oficial evaluado hasta los 6 meses y en el sistema envase cierre propuesto demuestra que mantiene sus características físicas, químicas y microbiológicas hasta el final del estudio por lo que se propone una fecha de expira de 24 meses.

ESTABILIDAD ACCELERADA: TERCER PILOTO OFICIAL (Empaque Primario: PVDC Cristal)

INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD

PRODUCTO: CLARITROMICINA 500mg TABLETA RECUBIERTA
 LOTE: Piloto 3
 SISTEMA ENVASE CIERRE: Blister de aluminio PVC/PVDC cristal
 NORMA TÉCNICA: United States Pharmacopeia

FECHA DE INICIO: 2014-11-12
 FECHA DE TÉRMINO: 2015-05-12
 CONDICION DE ALMACENAMIENTO: 40°C ± 2 °C / 75% ± 5%HR
 TIPO DE ESTUDIO: **Estabilidad Acelerada**

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	TIEMPO INICIAL	1° MES	3° MES	6° MES
Ensayos Físicos					
Aspecto	Tabletas oblongas, con cubierta de color naranja y ranura central en una de sus caras.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Uniformidad de peso	787,60 - 870,45 mg/tab	830,18 mg/ tab	831,07 mg/ tab	839,10 mg/ tab	849,70 mg/ tab
Ensayos Específicos					
Pérdida por secado	No mayor de 6,0 %	3,6 %	3,9 %	4,4 %	4,9 %
Valoración: Claritromicina (%)	450,0 - 550,0 mg/tab (90,0 - 110,0%)	503,1 mg/ tab (100,6 %)	500,3 mg/ tab (100,1 %)	498,3 mg/ tab (99,7 %)	493,3 mg/ tab (98,7 %)
Disolución: Claritromicina (30 minutos)	No menos de 80% (Q)	100% - 99% - 101% 101% - 100% - 100%	100% - 98% - 99% 99% - 100% - 99%	98% - 98% - 97% 99% - 97% - 97%	97% - 96% - 99% 98% - 97% - 96%
Ensayos Microbiológicos					
Recuento total de Microorganismos Aerobios	1 000 ufc/g : recuento máximo aceptable = 2000	Menor de 10 ufc/ g	NA	NA	Menor de 10 ufc/ g
Recuento total Combinado de Hongos y Levaduras	100 ufc/g : recuento máximo aceptable = 200	Menor de 10 ufc/ g	NA	NA	Menor de 10 ufc/ g
Escherichia Coli	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	Ausente en 1,0 g
Salmonella sp	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	Ausente en 1,0 g
Staphylococcus aureus	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	Ausente en 1,0 g
Pseudomona aeruginosa	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	Ausente en 1,0 g

Conclusión:

El estudio de estabilidad acelerada: CUMPLE

El tercer piloto oficial evaluado hasta los 6 meses y en el sistema envase cierre propuesto demuestra que mantiene sus características físicas, químicas y microbiológicas hasta el final del estudio por lo que se propone una fecha de expira de 24 meses.

ESTABILIDAD ACELERADA: TERCER PILOTO OFICIAL (Empaque Primario: PVDC Ámbar)

INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD

PRODUCTO: CLARITROMICINA 500mg TABLETA RECUBIERTA
 LOTE: Piloto 3
 SISTEMA ENVASE CIERRE: Blister de aluminio PVC/PVDC ámbar
 NORMA TÉCNICA: United States Pharmacopeia

FECHA DE INICIO: 2014-11-12
 FECHA DE TÉRMINO: 2015-05-12
 CONDICION DE ALMACENAMIENTO: 40°C ± 2 °C / 75% ± 5%HR
 TIPO DE ESTUDIO: **Estabilidad Acelerada**

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	TIEMPO INICIAL	1° MES	3° MES	6° MES
Ensayos Físicos					
Aspecto	Tabletas oblongas, con cubierta de color naranja y ranura central en una de sus caras.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Uniformidad de peso	787,60 - 870,45 mg/tab	831,20 mg/ tab	832,11 mg/ tab	838,45 mg/ tab	847,70 mg/ tab
Ensayos Específicos					
Pérdida por secado	No mayor de 6,0 %	3,7 %	4,0 %	4,5 %	4,8 %
Valoración: Claritromicina (%)	450,0 - 550,0 mg/tab (90,0 - 110,0%)	502,9 mg/ tab (100,6 %)	501,6 mg/ tab (100,3 %)	499,4 mg/ tab (99,9 %)	494,0 mg/ tab (98,8 %)
Disolución: Claritromicina (30 minutos)	No menos de 80% (Q)	99% - 101% - 100% 101% - 100% - 101%	100% - 98% - 99% 101% - 100% - 100%	99% - 100% - 98% 98% - 97% - 99%	98% - 97% - 98% 96% - 99% - 98%
Ensayos Microbiológicos					
Recuento total de Microorganismos Aerobios	1 000 ufc/g : recuento máximo aceptable = 2000	Menor de 10 ufc/ g	NA	NA	Menor de 10 ufc/ g
Recuento total Combinado de Hongos y Levaduras	100 ufc/g : recuento máximo aceptable = 200	Menor de 10 ufc/ g	NA	NA	Menor de 10 ufc/ g
Escherichia Coli	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	Ausente en 1,0 g
Salmonella sp	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	Ausente en 1,0 g
Staphylococcus aureus	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	Ausente en 1,0 g
Pseudomona aeruginosa	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	Ausente en 1,0 g

Conclusión:

El estudio de estabilidad acelerada: CUMPLE

El tercer piloto oficial evaluado hasta los 6 meses y en el sistema envase cierre propuesto demuestra que mantiene sus características físicas, químicas y microbiológicas hasta el final del estudio por lo que se propone una fecha de expira de 24 meses.

Anexo 7. Estabilidad a largo plazo de los pilotos oficiales.

ESTABILIDAD A LARGO PLAZO: PRIMER PILOTO OFICIAL (Empaque Primario: PVDC Cristal)

INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD

PRODUCTO: CLARITROMICINA 500mg TABLETA RECUBIERTA
 LOTE: Piloto 1
 SISTEMA ENVASE CIERRE: Blister de aluminio PVC/PVDC cristal
 NORMA TÉCNICA: United States Pharmacopeia

FECHA DE INICIO: 2014-11-12
 FECHA DE TÉRMINO: 2016-11-12
 CONDICION DE ALMACENAMIENTO: 30°C ± 2 °C / 65% ± 5%HR
 TIPO DE ESTUDIO: Estabilidad a Largo Plazo

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	TIEMPO INICIAL	1° MES	3° MES	6° MES	9° MES	12° MES
Ensayos Físicos							
Aspecto	Tabletas oblongas, con cubierta de color naranja y ranura central en una de sus caras.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Uniformidad de peso	787,60 - 870,45 mg/tab	827,55 mg/ tab	827,65 mg/ tab	828,37 mg/ tab	831,56 mg/ tab	834,11 mg/ tab	836,45 mg/ tab
Ensayos Específicos							
Pérdida por secado	No mayor de 6,0 %	3,7 %	3,5%	3,8 %	3,8 %	4,1 %	4,0 %
Valoración: Claritromicina (%)	450,0 - 550,0 mg/tab (90,0 - 110,0%)	502,0 mg/ tab (100,4 %)	502,3 mg/ tab (100,5 %)	501,5 mg/ tab (100,3 %)	501,0 mg/ tab (100,2 %)	500,7 mg/ tab (100,1 %)	500,9 mg/ tab (100,2 %)
Disolución: Claritromicina (30 minutos)	No menos de 80% (Q)	100% - 99% - 101% 100% - 98% - 99%	101% - 100% - 99% 100% - 98% - 101%	101% - 100% - 100% 99% - 98% - 99%	99% - 100% - 99% 99% - 98% - 100%	101% - 99% - 99% 100% - 98% - 100%	98% - 100% - 99% 100% - 99% - 99%
Ensayos Microbiológicos							
Recuento total de Microorganismos Aerobios	1 000 ufc/g : recuento máximo aceptable = 2000	Menor de 10 ufc/ g	NA	NA	NA	NA	NA
Recuento total Combinado de Hongos y Levaduras	100 ufc/g : recuento máximo aceptable = 200	Menor de 10 ufc/ g	NA	NA	NA	NA	NA
Escherichia Coli	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	NA	NA	NA
Salmonella sp	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	NA	NA	NA
Staphylococcus aureus	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	NA	NA	NA
Pseudomona aeruginosa	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	NA	NA	NA

Conclusión:

El primer piloto oficial es evaluado hasta los 12 meses en el sistema envase cierre propuesto, demostrando que mantiene sus características físicas, químicas. El estudio continuará hasta la fecha de expira propuesta.

ESTABILIDAD A LARGO PLAZO: PRIMER PILOTO OFICIAL (Empaque Primario: PVDC Ámbar)

INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD

PRODUCTO: CLARITROMICINA 500mg TABLETA RECUBIERTA
 LOTE: Piloto 1
 SISTEMA ENVASE CIERRE: Blister de aluminio PVC/PVDC ámbar
 NORMA TÉCNICA: United States Pharmacopeia

FECHA DE INICIO: 2014-11-12
 FECHA DE TÉRMINO: 2016-11-12
 CONDICION DE ALMACENAMIENTO: 30°C ± 2 °C / 65% ± 5%HR
 TIPO DE ESTUDIO: **Estabilidad a Largo Plazo**

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	TIEMPO INICIAL	1° MES	3° MES	6° MES	9° MES	12° MES
Ensayos Físicos							
Aspecto	Tabletas oblongas, con cubierta de color naranja y ranura central en una de sus caras.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Uniformidad de peso	787,60 - 870,45 mg/tab	825,40 mg/ tab	826,02 mg/ tab	828,32 mg/ tab	829,97 mg/ tab	831,53 mg/ tab	832,06 mg/ tab
Ensayos Específicos							
Pérdida por secado	No mayor de 6,0 %	3,6 %	3,6 %	3,7 %	4,0 %	3,9 %	4,1 %
Valoración: Claritromicina (%)	450,0 - 550,0 mg/tab (90,0 - 110,0%)	501,8 mg/ tab (100,4 %)	502,9 mg/ tab (100,6 %)	501,6 mg/ tab (100,3 %)	502,1 mg/ tab (100,4 %)	501,5 mg/ tab (100,3 %)	501,3 mg/ tab (100,3 %)
Disolución: Claritromicina (30 minutos)	No menos de 80% (Q)	99% - 100% - 100% 101% - 101% - 98%	100% - 101% - 100% 99% - 101% - 101%	101% - 100% - 99% 99% - 100% - 98%	100% - 98% - 100% 99% - 99% - 100%	99% - 100% - 98% 98% - 99% - 99%	97% - 99% - 98% 99% - 100% - 98%
Ensayos Microbiológicos							
Recuento total de Microorganismos Aerobios	1 000 ufc/g : recuento máximo aceptable = 2000	Menor de 10 ufc/ g	NA	NA	NA	NA	NA
Recuento total Combinado de Hongos y Levaduras	100 ufc/g : recuento máximo aceptable = 200	Menor de 10 ufc/ g	NA	NA	NA	NA	NA
Escherichia Coli	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	NA	NA	NA
Salmonella sp	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	NA	NA	NA
Staphylococcus aureus	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	NA	NA	NA
Pseudomona aeruginosa	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	NA	NA	NA

Conclusión:

El primer piloto oficial es evaluado hasta los 12 meses en el sistema envase cierre propuesto, demostrando que mantiene sus características físicas, químicas. El estudio continuará hasta la fecha de expira propuesta.

ESTABILIDAD A LARGO PLAZO: SEGUNDO PILOTO OFICIAL (Empaque Primario: PVDC Cristal)

INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD

PRODUCTO: CLARITROMICINA 500mg TABLETA RECUBIERTA
 LOTE: Piloto 2
 SISTEMA ENVASE CIERRE: Blister de aluminio PVC/PVDC cristal
 NORMA TÉCNICA: United States Pharmacopeia

FECHA DE INICIO: 2014-11-12
 FECHA DE TÉRMINO: 2016-11-12
 CONDICION DE ALMACENAMIENTO: 30°C ± 2 °C / 65% ± 5%HR
 TIPO DE ESTUDIO: **Estabilidad a Largo Plazo**

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	TIEMPO INICIAL	1° MES	3° MES	6° MES	9° MES	12° MES
Ensayos Físicos							
Aspecto	Tabletas oblongas, con cubierta de color naranja y ranura central en una de sus caras.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Uniformidad de peso	787,60 - 870,45 mg/tab	829,35 mg/ tab	829,10 mg/ tab	831,86 mg/ tab	832,42 mg/ tab	835,02 mg/ tab	836,11 mg/ tab
Ensayos Específicos							
Pérdida por secado	No mayor de 6,0 %	3,7 %	3,7 %	3,7 %	3,9 %	4,2 %	4,2 %
Valoración: Claritromicina (%)	450,0 - 550,0 mg/tab (90,0 - 110,0%)	501,3 mg/ tab (100,3 %)	501,5 mg/ tab (100,3 %)	502,3 mg/ tab (100,5 %)	500,7 mg/ tab (100,1 %)	501,2 mg/ tab (100,2 %)	500,2 mg/ tab (100,0 %)
Disolución: Claritromicina (30 minutos)	No menos de 80% (Q)	101% - 101% - 100% 100% - 101% - 99%	99% - 101% - 100% 101% - 100% - 100%	99% - 99% - 100% 100% - 99% - 99%	98% - 100% - 99% 98% - 99% - 100%	99% - 98% - 99% 97% - 98% - 100%	98% - 99% - 99% 98% - 97% - 99%
Ensayos Microbiológicos							
Recuento total de Microorganismos Aerobios	1 000 ufc/g : recuento máximo aceptable = 2000	Menor de 10 ufc/ g	NA	NA	NA	NA	NA
Recuento total Combinado de Hongos y Levaduras	100 ufc/g : recuento máximo aceptable = 200	Menor de 10 ufc/ g	NA	NA	NA	NA	NA
Escherichia Coli	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	NA	NA	NA
Salmonella sp	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	NA	NA	NA
Staphylococcus aureus	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	NA	NA	NA
Pseudomona aeruginosa	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	NA	NA	NA

Conclusión:

El segundo piloto oficial es evaluado hasta los 12 meses en el sistema envase cierre propuesto, demostrando que mantiene sus características físicas, químicas. El estudio continuará hasta la fecha de expira propuesta.

ESTABILIDAD A LARGO PLAZO: SEGUNDO PILOTO OFICIAL (Empaque Primario: PVDC Ámbar)

INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD

PRODUCTO: CLARITROMICINA 500mg TABLETA RECUBIERTA
 LOTE: Piloto 2
 SISTEMA ENVASE CIERRE: Blister de aluminio PVC/PVDC ámbar
 NORMA TÉCNICA: United States Pharmacopeia

FECHA DE INICIO: 2014-11-12
 FECHA DE TÉRMINO: 2016-11-12
 CONDICION DE ALMACENAMIENTO: 30°C ± 2 °C / 65% ± 5%HR
 TIPO DE ESTUDIO: **Estabilidad a Largo Plazo**

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	TIEMPO INICIAL	1° MES	3° MES	6° MES	9° MES	12° MES
Ensayos Físicos							
Aspecto	Tabletas oblongas, con cubierta de color naranja y ranura central en una de sus caras.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Uniformidad de peso	787,60 - 870,45 mg/tab	831,02 mg/ tab	830,86 mg/ tab	832, 79 mg/ tab	835,18 mg/ tab	839,01 mg/ tab	840,76 mg/ tab
Ensayos Específicos							
Pérdida por secado	No mayor de 6,0 %	3,8 %	4,0 %	4,0%	3,9%	4,1%	4,2 %
Valoración: Claritromicina (%)	450,0 - 550,0 mg/tab (90,0 - 110,0%)	502,2 mg/ tab (100,4 %)	501,4 mg/ tab (100,3 %)	502,3 mg/ tab (100,5 %)	501,9 mg/ tab (100,4 %)	501,2 mg/ tab (100,2 %)	500,7 mg/ tab (100,1 %)
Disolución: Claritromicina (30 minutos)	No menos de 80% (Q)	100% - 100% - 101% 101% - 100% - 101%	101% - 101% - 100% 100% - 100% - 99%	100% - 99% - 101% 101% - 100% - 100%	100% - 99% - 99% 99% - 100% - 100%	98% - 100% - 99% 100% - 99% - 99%	98% - 98% - 100% 99% - 98% - 99%
Ensayos Microbiológicos							
Recuento total de Microorganismos Aerobios	1 000 ufc/g : recuento máximo aceptable = 2000	Menor de 10 ufc/ g	NA	NA	NA	NA	NA
Recuento total Combinado de Hongos y Levaduras	100 ufc/g : recuento máximo aceptable = 200	Menor de 10 ufc/ g	NA	NA	NA	NA	NA
Escherichia Coli	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	NA	NA	NA
Salmonella sp	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	NA	NA	NA
Staphylococcus aureus	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	NA	NA	NA
Pseudomona aeruginosa	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	NA	NA	NA

Conclusión:

El segundo piloto oficial es evaluado hasta los 12 meses en el sistema envase cierre propuesto, demostrando que mantiene sus características físicas, químicas. El estudio continuará hasta la fecha de expira propuesta.

ESTABILIDAD A LARGO PLAZO: TERCER PILOTO OFICIAL (Empaque Primario: PVDC Cristal)

INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD

PRODUCTO: CLARITROMICINA 500mg TABLETA RECUBIERTA
 LOTE: Piloto 3
 SISTEMA ENVASE CIERRE: Blister de aluminio PVC/PVDC cristal
 NORMA TÉCNICA: United States Pharmacopeia

FECHA DE INICIO: 2014-11-12
 FECHA DE TÉRMINO: 2016-11-12
 CONDICION DE ALMACENAMIENTO: 30°C ± 2 °C / 65% ± 5%HR
 TIPO DE ESTUDIO: **Estabilidad a Largo Plazo**

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	TIEMPO INICIAL	1° MES	3° MES	6° MES	9° MES	12° MES
Ensayos Físicos							
Aspecto	Tabletas oblongas, con cubierta de color naranja y ranura central en una de sus caras.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Uniformidad de peso	787,60 - 870,45 mg/tab	830,18 mg/ tab	830,27 mg/ tab	833,02 mg/ tab	834,79 mg/ tab	835,91 mg/ tab	838,16 mg/ tab
Ensayos Específicos							
Pérdida por secado	No mayor de 6,0 %	3,6 %	3,7 %	3,9 %	3,8 %	3,9 %	4,1 %
Valoración: Claritromicina (%)	450,0 - 550,0 mg/tab (90,0 - 110,0%)	503,1 mg/ tab (100,6 %)	502,6 mg/ tab (100,5 %)	502,4 mg/ tab (100,5 %)	502,1 mg/ tab (100,4 %)	501,7 mg/ tab (100,3 %)	501,2 mg/ tab (100,2 %)
Disolución: Claritromicina (30 minutos)	No menos de 80% (Q)	100% - 99% - 101% 101% - 100% - 100%	101% - 101% - 99% 100% - 100% - 99%	101% - 100% - 100% 99% - 98% - 101%	100% - 99% - 100% 101% - 100% - 99%	98% - 99% - 101% 100% - 98% - 99%	98% - 100% - 99% 99% - 98% - 98%
Ensayos Microbiológicos							
Recuento total de Microorganismos Aerobios	1 000 ufc/g : recuento máximo aceptable = 2000	Menor de 10 ufc/ g	NA	NA	NA	NA	NA
Recuento total Combinado de Hongos y Levaduras	100 ufc/g : recuento máximo aceptable = 200	Menor de 10 ufc/ g	NA	NA	NA	NA	NA
Escherichia Coli	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	NA	NA	NA
Salmonella sp	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	NA	NA	NA
Staphylococcus aureus	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	NA	NA	NA
Pseudomona aeruginosa	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	NA	NA	NA

Conclusión:

El tercer piloto oficial es evaluado hasta los 12 meses en el sistema envase cierre propuesto, demostrando que mantiene sus características físicas, químicas. El estudio continuará hasta la fecha de expira propuesta.

ESTABILIDAD A LARGO PLAZO: TERCER PILOTO OFICIAL (Empaque Primario: PVDC Ámbar)

INFORME DE ESTUDIO DE ESTABILIDAD

PRODUCTO: CLARITROMICINA 500mg TABLETA RECUBIERTA
 LOTE: Piloto 3
 SISTEMA ENVASE CIERRE: Blister de aluminio PVC/PVDC ámbar
 NORMA TÉCNICA: United States Pharmacopeia

FECHA DE INICIO: 2014-11-12
 FECHA DE TÉRMINO: 2016-11-12
 CONDICION DE ALMACENAMIENTO: 30°C ± 2 °C / 65% ± 5%HR
 TIPO DE ESTUDIO: **Estabilidad a Largo Plazo**

ENSAYOS	ESPECIFICACIONES	TIEMPO INICIAL	1° MES	3° MES	6° MES	9° MES	12° MES
Ensayos Físicos							
Aspecto	Tabletas oblongas, con cubierta de color naranja y ranura central en una de sus caras.	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme	Conforme
Uniformidad de peso	787,60 - 870,45 mg/tab	831,20 mg/ tab	831,11 mg/ tab	832,58 mg/ tab	834,02 mg/ tab	837,13 mg/ tab	838,75 mg/ tab
Ensayos Específicos							
Pérdida por secado	No mayor de 6,0 %	3,7 %	3,5 %	3,7 %	3,8 %	4,0 %	4,2 %
Valoración: Claritromicina (%)	450,0 - 550,0 mg/tab (90,0 - 110,0%)	502,9 mg/ tab (100,6 %)	503,4 mg/ tab (100,7 %)	502,6 mg/ tab (100,5 %)	502,5 mg/ tab (100,5 %)	501,8 mg/ tab (100,4 %)	501,3 mg/ tab (100,3 %)
Disolución: Claritromicina (30 minutos)	No menos de 80% (Q)	99% - 101% - 100% 101% - 100% - 101%	100% - 100% - 99% 100% - 101% - 100%	99% - 101% - 100% 100% - 99% - 99%	100% - 99% - 99% 99% - 100% - 98%	99% - 98% - 100% 100% - 99% - 99%	99% - 100% - 99% 98% - 99% - 99%
Ensayos Microbiológicos							
Recuento total de Microorganismos Aerobios	1 000 ufc/g : recuento máximo aceptable = 2000	Menor de 10 ufc/ g	NA	NA	NA	NA	NA
Recuento total Combinado de Hongos y Levaduras	100 ufc/g : recuento máximo aceptable = 200	Menor de 10 ufc/ g	NA	NA	NA	NA	NA
Escherichia Coli	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	NA	NA	NA
Salmonella sp	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	NA	NA	NA
Staphylococcus aureus	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	NA	NA	NA
Pseudomona aeruginosa	Ausente en 1,0 g	Ausente en 1,0 g	NA	NA	NA	NA	NA

Conclusión:

El tercer piloto oficial es evaluado hasta los 12 meses en el sistema envase cierre propuesto, demostrando que mantiene sus características físicas, químicas. El estudio continuará hasta la fecha de expira propuesta.